

**LA RÉACTION ANTIALCOOL  
DES SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS**

**SYNDROME VASOMOTEUR  
D'INTOLÉRANCE MÉDICAMENTEUSE**

**ÉTUDE CLINIQUE - EXPÉRIMENTALE - THÉORIQUE**

*Travail de la Clinique Médicale B et du Laboratoire de Pharmacologie*

**THÈSE**

présentée et soutenue publiquement

le 26 juin 1963

pour obtenir

**LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

par

**René ROYER**

né le 8 mai 1931, à Nancy (M.-&-M.)

Interne des Hôpitaux

Assistant de Pharmacologie

Examineurs de la Thèse : MM. KISSEL, *Professeur,*

FAIVRE, *Professeur,*

DEBRY, *Maître de Conférences Agrégé*

LAMARCHE, *Maître de Conférences Agrégé*

Président

Juges

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront posées  
sur les diverses parties de l'enseignement médical.*





Digitized by the Internet Archive  
in 2026



**LA RÉACTION ANTIALCOOL  
DES SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS**

**SYNDROME VASOMOTEUR  
D'INTOLÉRANCE MÉDICAMENTEUSE**

**ÉTUDE CLINIQUE - EXPÉRIMENTALE - THÉORIQUE**

*Travail de la Clinique Médicale B et du Laboratoire de Pharmacologie*

**THÈSE**

présentée et soutenue publiquement

le 26 juin 1963

pour obtenir

**LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

par

**René ROYER**

né le 8 mai 1931, à Nancy (M.-&-M.)

Interne des Hôpitaux

Assistant de Pharmacologie

Examineurs de la Thèse : MM. KISSEL, *Professeur*,

FAIVRE, *Professeur*,

DEBRY, *Maître de Conférences Agrégé*

LAMARCHE, *Maître de Conférences Agrégé*

Président

Juges

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront posées  
sur les diverses parties de l'enseignement médical.*

LA REACTION ANTI-  
DES SULFURES HYDROLYTIQUES  
SYNDROME  
PNEUMONIE  
ETUDE CLINIQUE  
ETUDE CLINIQUE



LE GRAND DE LA REACTION ANTI-

REACTIO

DE LA REACTION ANTI-

REACTIO

REACTIO

REACTIO

REACTIO

# UNIVERSITÉ DE NANCY — FACULTÉ DE MÉDECINE

*Doyen* : M. A. BEAU.

*Assesseur* : M. J. ROUSSEL.

*Doyens Honoraires* : MM. LUCIEN, MERKLEN, Jacques PARISOT et P. SIMONIN.

*Professeurs Honoraires* : MM. JACQUES, JEANDELIZE, FRUHINSHOLZ, SANTENOISE, CHAILLET-BERT, HAMANT, BINET, ABEL, MUTEL, FRANCK, MELNOTTE, VERMELIN, GUILLEMIN.

## *Professeurs :*

|                                                      |              |
|------------------------------------------------------|--------------|
| Anatomie . . . . .                                   | MM. BEAU     |
| Anatomie pathologique . . . . .                      | FLORENTIN    |
| Chimie biologique . . . . .                          | WOLFF        |
| Bactériologie et Parasitologie . . . . .             | HELLUY       |
| Clinique chirurgicale A . . . . .                    | CHALNOT      |
| Clinique chirurgicale B . . . . .                    | BODART       |
| Clinique dermato-syphiligraphique . . . . .          | BEUREY       |
| Clinique gynécologique . . . . .                     | BERTRAND     |
| Clinique médicale A. . . . .                         | MICHON P.    |
| Clinique médicale B. . . . .                         | KISSEL       |
| Clinique de Neurologie et Psychiatrie . . . . .      | ARNOULD G.   |
| Clinique de Pédiatrie et Puériculture . . . . .      | NEIMANN      |
| Clinique obstétricale . . . . .                      | HARTEMANN J. |
| Clinique ophtalmologique . . . . .                   | THOMAS       |
| Clinique oto-rhino-laryngologique . . . . .          | GRIMAUD      |
| Clinique rhumatologique . . . . .                    | LOUYOT       |
| Clinique stomatologique . . . . .                    | GOSSEREZ     |
| Clinique de Pneumo-Phtisiologie . . . . .            | LAMY         |
| Clinique des Voies urinaires . . . . .               | N...         |
| Clinique de Neuro-Chirurgie . . . . .                | LEPOIRE      |
| Électroradiologie clinique . . . . .                 | ROUSSEL      |
| Embryologie . . . . .                                | DOLLANDER    |
| Histologie . . . . .                                 | LEGAIT       |
| Hydrologie thérapeutique et climatologique . . . . . | MERKLEN      |
| Hygiène et médecine sociale . . . . .                | SENAULT      |
| Médecine légale . . . . .                            | HEULLY       |
| Médecine du travail et réadaptation . . . . .        | PIERQUIN     |
| Pathologie chirurgicale . . . . .                    | LOCHARD      |
| Pathologie médicale . . . . .                        | HERBEUVAL    |
| Physiologie . . . . .                                | ARNOULD P.   |
| Physiopathologie respiratoire . . . . .              | SADOUL       |
| Physique . . . . .                                   | BURG         |
| Stomatologie . . . . .                               | HOUPERT      |
| Thérapeutique . . . . .                              | FAIVRE       |

## *Professeurs sans chaire :*

|                                 |            |
|---------------------------------|------------|
| Anatomie pathologique . . . . . | MM. RAUBER |
| Obstétrique . . . . .           | RICHON     |
| Ophtalmologie . . . . .         | CORDIER    |

## *Agrégés pérennisés :*

|                       |                  |
|-----------------------|------------------|
| Médecine . . . . .    | MM. HARTEMANN P. |
| Médecine . . . . .    | DUREUX           |
| Médecine . . . . .    | LARCAN           |
| Obstétrique . . . . . | RIBON            |

*Maîtres de conférences agrégés :*

|                                     |             |
|-------------------------------------|-------------|
| Anatomie . . . . .                  | MM. CAYOTTE |
| Bactériologie . . . . .             | DE LAVERGNE |
| Bactériologie . . . . .             | BURDIN      |
| Carcinologie . . . . .              | CHARDOT     |
| Chimie . . . . .                    | NABET       |
| Chimie . . . . .                    | PAYSANT     |
| Électroradiologie . . . . .         | ANTOINE     |
| Hématologie . . . . .               | STREIFF     |
| Histologie . . . . .                | GRIGNON     |
| Hygiène . . . . .                   | DEBRY       |
| Hygiène . . . . .                   | FOLIGUET    |
| Maladies infectieuses . . . . .     | GERBAUT     |
| Médecine légale . . . . .           | DE REN      |
| Médecine et thérapeutique . . . . . | GRILLIAT    |
| Pathologie expérimentale . . . . .  | LACOSTE     |
| Pharmacologie . . . . .             | LAMARCHE    |
| Physique . . . . .                  | MARTIN J.   |
| Physiologie . . . . .               | BOULANGER   |
| Physiologie . . . . .               | BOUVEROT    |
| Physiologie . . . . .               | BOURA       |

*Agrégés en exercice :*

|                                                  |               |
|--------------------------------------------------|---------------|
| Chirurgie . . . . .                              | MM. BENICHOUX |
| Chirurgie . . . . .                              | SOMMELET      |
| Chirurgie . . . . .                              | MICHON J.     |
| Chirurgie . . . . .                              | PREVOT        |
| Chirurgie . . . . .                              | GROSDIDIER    |
| Chirurgie . . . . .                              | FRISCH        |
| Chirurgie . . . . .                              | VICHARD       |
| Médecine . . . . .                               | GAUCHER       |
| Médecine . . . . .                               | GILGENKRANTZ  |
| Médecine . . . . .                               | HURIET        |
| Médecine . . . . .                               | SCHMITT J.    |
| Médecine légale et Médecine du travail . . . . . | PERNOT        |
| Neurologie et psychiatrie . . . . .              | TRIDON        |
| Neurologie et psychiatrie . . . . .              | LAXENAIRE     |
| Ophthalmologie . . . . .                         | ALGAN         |
| Oto-rhino-laryngologie . . . . .                 | WAYOFF        |
| Pédiatrie et Puériculture . . . . .              | PIERSON M.    |
| Pédiatrie et Puériculture . . . . .              | MANCIAUX      |
| Urologie . . . . .                               | GUILLEMIN     |

*Chargés de cours :*

|                                                     |              |
|-----------------------------------------------------|--------------|
| Anatomie . . . . .                                  | MM. PREVOT   |
| Cardiologie . . . . .                               | FAIVRE       |
| Chirurgie et orthopédie infantiles . . . . .        | BEAU         |
| Gériatrie . . . . .                                 | HERBEUVAL    |
| Hématologie et transfusion sanguine . . . . .       | STREIFF      |
| Maladies infectieuses . . . . .                     | GERBAUT      |
| Maladies mentales . . . . .                         | HACQUARD     |
| Médecine expérimentale . . . . .                    | SADOUL       |
| Ophthalmologie . . . . .                            | CORDIER      |
| Pathologie obstétricale . . . . .                   | HARTEMANN J. |
| Physiologie obstétricale . . . . .                  | RICHON       |
| Psychiatrie infantile . . . . .                     | TRIDON       |
| Psychologie . . . . .                               | LAXENAIRE    |
| Sémiologie et propédeutique chirurgicales . . . . . | ANDRÉ        |

*Agrégés libres :*

Chirurgie . . . . .  
Chirurgie . . . . .

MM. ARNULF  
ANDRÉ

*Secrétaire : M. SEUROT*

La faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les improuver.



*à notre Président de Thèse*

M. le Professeur P. KISSEL

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE  
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Dans son service, comme externe ou comme interne, il a su nous inculquer ce sens de la clinique, ce respect de la personne humaine que nous sommes fiers, aujourd'hui, de posséder grâce à lui.

Les conseils, qu'il nous a prodigués avec tant de gentillesse, nous ont toujours considérablement aidés dans les moments d'incertitude. Son dévouement dans une période familiale douloureuse nous a profondément touché.

Qu'il veuille bien trouver ici tout le témoignage de notre reconnaissance et l'assurance de notre respectueux dévouement.

*A nos Juges*

M. le Professeur G. FAIVRE

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE

Nous avons été à plusieurs reprises son interne et nous avons eu ainsi le privilège de bénéficier de son enseignement et de ses conseils.

Nous lui exprimons toute notre gratitude pour sa bienveillante sympathie à notre égard.

M. le Docteur G. DEBRY

MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ D'HYGIÈNE

Qui a bien voulu attirer notre attention sur ce sujet de thèse. Son aide nous fut toujours précieuse dans de nombreuses recherches et son inlassable curiosité scientifique sut bien souvent nous entrouvrir les portes de nombreux domaines inexplorés.

Qu'il nous soit permis de lui adresser aujourd'hui tous nos remerciements.

M. le Docteur M. LAMARCHE

MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ DE PHARMACOLOGIE

Pour nous, il est à la fois un Maître et un Ami. Il a su guider toutes nos études médicales en nous introduisant comme stagiaire au service de cardiologie, puis comme moniteur au laboratoire de physiologie; enfin il nous a accueilli comme assistant dans son laboratoire de pharmacologie. Son aide et ses avis nous ont considérablement aidés dans la réalisation de cette thèse.

Qu'il veuille bien accepter aujourd'hui nos remerciements et l'expression de toute notre gratitude.

*A mon Père,*

*A la mémoire de ma Mère,*

sans le dévouement desquels cette thèse n'aurait  
pu être écrite.

*A ma Femme,*

en témoignage de mon amour.

*A mes Enfants*

Pascale ; et Anne qui a contribué à la réalisation  
de la partie expérimentale en m'offrant si genti-  
ment le petit jouet qui fut transformé en pneumo-  
graphe.

MEIS ET AMICIS

*Que trouvent ici l'expression de notre reconnaissance,*

Le Docteur GRIGNON

MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ D'HISTOLOGIE

Le Docteur MAGNIN

MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ DE PHARMACOLOGIE A L'ÉCOLE NATIONALE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BESANÇON.

Le Docteur P. ROYER

MÉDECIN DES HOPITAUX PSYCHIATRIQUES, DOCTEUR ÈS SCIENCES

qui ont bien voulu consacrer une partie de leur  
temps précieux à nous aider dans notre tâche

*En remerciement au personnel médical,*

à Mademoiselle DUPONT, secrétaire médicale

aux Infirmières de la clinique médicale B

pour l'aide qu'ils nous ont apportée.

*En remerciement à tout le personnel du laboratoire de Pharmacologie, en particulier :*

à Mademoiselle AZEMA

qui nous a aidé de sa compétence technique dans la réalisation des préparations histologiques,

à Mademoiselle BELLING,

secrétaire, qui a assumé la lourde tâche de la dactylographie et du polycopiage,

à Madame JOUQUELET

qui nous a apporté tout son concours et tout son dévouement pour la réalisation de l'expérimentation animale et pour son expression graphique,

à Mademoiselle DE ROMÉMONT

qui nous a assisté de nombreuses fois dans nos expériences et qui a contribué largement aux reproductions photographiques.



## SERMENT

Sur ma conscience, en présence de mes Maîtres et de mes condisciples, je jure d'exercer la Médecine suivant les lois de la morale et de l'honneur, et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la société.



## AVANT-PROPOS

*Les réactions vasomotrices survenant sous l'influence de l'alcool, chez des sujets exposés à des produits industriels, sont connues depuis longtemps. C'est toutefois à Hald et Jacobsen en 1948 que revint le mérite de les avoir utilisées dans la cure de déconditionnement de l'alcoolique chronique. Le disulfirame ou Antabuse a été alors considéré comme le produit le mieux adapté à l'utilisation thérapeutique. Son mécanisme d'action, attribué dès le début à une accumulation d'acétaldéhyde sanguin, reste toutefois encore incertain.*

*Quelques sulfamides hypoglycémians, lors de leur utilisation clinique dans le traitement du diabète, se sont montrés doués de cette propriété que nous appellerons « antialcool », et ont donné lieu à un syndrome vasomoteur bien particulier.*

*Il est apparu intéressant d'étudier à la fois cliniquement et expérimentalement un tel syndrome afin de déterminer s'il est de même type que celui engendré par l'Antabuse et, si possible, d'en préciser le mode d'action.*

*Au cours du travail qui va suivre, il semble qu'a pu être démontrée une identité de nature entre les deux phénomènes malgré l'apparente diversité des formules chimiques des médicaments.*

*La notion d'une action antioxydante générale portant plus particulièrement sur le métabolisme de la sérotonine est envisagée comme cause possible des accidents vasomoteurs. De plus, les sulfamides hypoglycémians ont été utilisés avec succès en cure de déconditionnement de l'alcoolique et des procédés techniques sur l'animal ont été proposés, permettant de tester les substances douées d'une telle action et en particulier les anti-diabétiques sulfamidés, rendant ainsi possible la prévision d'un éventuel pouvoir antialcool. Ce dernier point représente en définitive un problème clinique important, car des modifications brutales de volume du lit des vaisseaux, peuvent, chez des malades à l'état cardiovasculaire fragile, entraîner des incidents fâcheux.*



## INTRODUCTION

Le point de départ de notre travail est la constatation que nous avons pu faire, chez quelques malades diabétiques traités par sulfamides hypoglycémiants, d'une réaction d'intolérance bien particulière, d'allure vasomotrice, dont la répétition, toujours identique à elle-même pour un sujet donné, nous a incité à en faire une étude systématique.

Après avoir retrouvé dans la littérature médicale la relation de réactions de même type, nous avons interrogé et observé avec soin 160 malades traités par chlorpropamide, sulfamide hypoglycémiant que nous utilisions alors presque exclusivement, afin de mettre si possible en évidence, les modalités d'apparition d'un tel désordre.

L'influence de la prise concomitante d'alcool sur l'origine des troubles, nous est apparue sinon exclusive du moins très importante. Aussi avons-nous cherché alors à utiliser la chlorpropamide pour effectuer des traitements de désintoxication alcoolique. Nous rapportons 20 cures réalisées au service du Dr P. ROYER à l'Hôpital psychiatrique de Laxou et parmi lesquelles 17 aboutirent à un résultat satisfaisant.

Les perturbations vasomotrices étant bien objectivées pour la chlorpropamide et la confirmation de son activité démontrée par cette contre-épreuve chez des sujets alcooliques, nous avons tenté de mettre au point une technique animale, afin de soumettre toute une série de sulfamides hypoglycémiants à un essai de tolérance chez des rats que nous avons réussi à habituer à boire de l'alcool. Une classification a ainsi pu être établie et nous avons déterminé deux catégories de médicaments : Ceux qui semblaient susceptibles de « dégoûter » l'animal de boire, et ceux qui n'avaient aucune influence sur sa consommation en alcool.

Sur un autre animal, le lapin, l'exploration de l'évolution sous l'action de ces drogues, de la pression artérielle, de la respiration, de l'électrocardiogramme, de la vasodilatation périphérique, nous a permis de pénétrer plus avant le mécanisme dynamique du phénomène qui semble s'apparenter à celui provoqué par d'autres substances dites « antialcool ».

C'est en reprenant les diverses étapes du métabolisme de l'alcool, en recherchant par quels mécanismes le disulfirame ou Antabuse et les autres produits de ce type agissaient, que nous avons essayé de définir quelle était la substance, ou la fraction de substance, réellement active et comment ce corps chimique pouvait être susceptible de réagir, pour engendrer de pareilles modifications vasomotrices dans l'organisme.

Bien des points de ces questions restent du domaine de l'hypothèse, bien des fractions de problèmes restent incertaines et demandent à être complétées par des études plus spécialisées, mais notre travail aura permis de faire progresser dans une certaine mesure, nos connaissances sur ce vaste domaine encore peu exploré des substances antialcool, capables d'engendrer de violents désordres dans l'équilibre vasomoteur d'un individu. Ainsi s'entrouvrent également quelques voies d'exploration vers la connaissance du mécanisme intime des « flushes ».



# ÉTUDE CLINIQUE

## GÉNÉRALITÉS

L'utilisation d'un produit nouveau, après une période d'optimisme sans critique, entraîne ensuite une série de publications au sujet de ses effets secondaires, de ses inconvénients, de ses dangers. Les sulfamides hypoglycémians n'ont pas fait exception et de très nombreux auteurs se sont efforcés d'en préciser les actions secondaires indésirées. Ainsi toute une série d'états morbides a été attribuée à ces produits. Nous les avons réunis pour en donner une notion d'ensemble (tableau 1)

TABLEAU I. — Accidents provoqués par les divers sulfamides hypoglycémians.

| ACCIDENTS          |                                                                                                                                       |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GÉNÉRAUX           | Asthénie. Malaises divers. Hyperthermie. Insomnie.                                                                                    |
| CARDIAQUES         | Tachycardie. Myocardites.                                                                                                             |
| HÉPATIQUES         | Hépatites. Ictères. Stase biliaire intracana-liculaire.                                                                               |
| GASTRO-INTESTINAUX | Anorexies. Douleurs abdominales. Nausées. Vomissements. Diarrhées. Melæna.                                                            |
| CUTANÉS            | Exanthèmes. Dermites diverses. Érythèmes polymorphes. Photo-sensibilisations. Dermites allergiques. Œdèmes.                           |
| SANGUINS           | Leucopénie. Thrombopénie. Agranulocytose. Purpura thrombopénique. Hémorragies rétiniennees. Anémies hémolytiques. Méthémoglobinémies. |
| RÉNAUX             | Glomérulo-néphrites. Syndrome néphrotique aigu. Cristallurie.                                                                         |
| NERVEUX            | Modifications de la personnalité. Altérations E. E. G. Céphalées. Polynévrites. Paresthésies. Paralysies flasques.                    |
| DIVERS             | États de choc. Hypothyroïdies. Avortements avec mort du fœtus.                                                                        |

mais il est certain que quelques-uns de ces accidents sont fréquents, que d'autres sont plus rares et que pour une fraction, il s'agit de cas uniques. Il n'est cependant pas dans notre propos de les classer ici par ordre de fréquence et nous les présentons selon leurs diverses localisations. Les modifications de la glycémie n'ont pas été reportées sur ce tableau car elles appartiennent à l'action propre du médicament et ne peuvent être considérées comme des accidents.

Moins grave que la plupart de ces complications ou intolérances, le syndrome vasomoteur des sulfamides hypoglycémiantes paraît avoir été quelque peu délaissé et tous les rapports qui y ont trait, font uniquement état d'intolérance à l'alcool.

Les premières observations relatant des troubles de ce type furent rapportées par BERTRAM, BENFELD et OTTO en Allemagne en 1956 [23]. STOETTER l'année suivante cite des réactions secondaires identiques à propos de la tolbutamide [244]. Deux années plus tard lors d'un Symposium sur les nouveaux médicaments antidiabétiques, TOLONELLI et BACCI signalent des bouffées vasomotrices absolument typiques et pensent qu'il s'agit d'un trouble par excès d'histamine endogène [239-249]. BUTTNER la même année pour la tolbutamide, HEINSEN pour la chlorpropamide apportent leur contribution à ce problème [26].

C'est en 1959 toutefois que les plus nombreux travaux concernant cet inconvénient de la chlorpropamide ont été faits et rapportés dans un numéro spécial des « Annals of the New-York Academy of Sciences », en même temps qu'HOFSTETTER et JACOTTET [91], DAEPPEN, HOFSTETTER, CURCHOD et SAUDAN [43] lui consacraient une étude particulière. BLÖCH [24] signale parmi les phénomènes d'intolérance de ce produit, une congestion et un embrasement du visage et du cou, se traduisant par une rougeur temporaire et s'étendant quelquefois à la partie supérieure du thorax. Cette réaction débutait, chez 31 patients, 10 à 15 minutes après l'absorption de faibles quantités d'alcool, sans rapport avec la nature du produit alcoolisé et cet auteur la considère comme identique à une réaction Antabuse-alcool, car la suppression de la boisson alcoolisée était suivie d'une disparition des phénomènes morbides.

SALCEDO [230] cite la congestion du visage après les repas chez 7 de ses patients traités par chlorpropamide, congestion qui s'associait dans deux cas à une extrasystolie et dans un autre à des œdèmes des membres. Il constate l'arrêt des réactions après suppression de l'alcool, note que le vin (il cite un cas) ne produit pas des réactions absolument identiques et accuse la chlorpropamide d'être responsable de l'inhibition de l'acétaldéhyde-déshydrogénase.

SIGNORELLI [237], chez 8 des 23 patients qu'il avait sous traitement par ce sulfamide, observe après les repas au cours desquels le vin avait été choisi comme boisson, un certain nombre de symptômes désagréables consistant en sensations de chaleur, bouffées de rougeur

du visage, nausées, vertiges et quelquefois tachycardie. Il dit ne les avoir jamais observés avec d'autres sulfamides et signale en outre que le remplacement de la chlorpropamide par la carbutamide, amène la réduction puis la disparition progressive des signes en quelques jours. Il réalise des expériences chez des sujets sensibles en leur faisant avaler de l'alcool à 8 %, note les mêmes réactions, mais ne les obtient pas chez des sujets normaux non traités ou chez des diabétiques traités avec d'autres sulfamides. Pouls, pression artérielle, tracé électrocardiographique sont soigneusement enregistrés au cours du déroulement des symptômes mais aucune variation significative n'a pu être observée en dehors d'une diminution légère de la pression artérielle systolique de 10 millimètres et diastolique de 5 millimètres de mercure.

Dans le même ordre de vue, DAEPPEN et collaborateurs [43] pensent que l'effet « antialcool » de type Antabuse est assez particulier à la chlorpropamide, bien qu'il soit cité pour la carbutamide et la tolbutamide. Enfin sans prendre parti quant à l'exclusivité des réactions, FITZGERALD [62-63] réalise une excellente étude des réactions sous chlorpropamide. A l'inverse, et en dehors des auteurs déjà cités [23-249-239-26-244], d'autres utilisateurs des antidiabétiques oraux différents de la chlorpropamide, signalaient des réactions du même type, soit dans des publications faites sur ce seul sujet comme celles de BUTTNER [28] de DOLGER [49], ou de TRUITT [260], soit dans des revues plus générales ainsi que celles d'ALBAHARY [3], de DUNCAN [54] et de BUTTNER [30].

## TECHNIQUE D'ÉTUDE ET CHOIX DES OBSERVATIONS

Pendant une période définie, tous les malades atteints de diabète, hospitalisés ou simples consultants, soumis au traitement par chlorpropamide, furent soigneusement interrogés afin de savoir s'ils présentaient une réaction vasomotrice. 16, parmi les 160 cas étudiés ont répondu positivement et nous décrirons plus loin leur histoire clinique. Pour tous, l'intolérance, son mode d'apparition, son évolution, son retentissement sur le pouls, la respiration, la pression artérielle, les fonctions organiques diverses furent relevés au cours du séjour hospitalier ou lors d'une journée d'observation ménagée au service. Un bilan général clinique et biologique portant sur les diverses fonctions organiques, du rein, du foie, sur les métabolismes lipidiques, sur les cellules sanguines fut réalisé avant et après la période des troubles. L'étude du métabolisme hydrocarboné fut menée grâce à la recherche du taux de glycémie à jeun, du cycle glycémique et de la glycosurie des 24 h répartie en 3 bocalux.

Une enquête diététique générale très poussée, afin d'essayer de préciser un point commun des habitudes alimentaires, a été menée chaque fois. Elle comportait plusieurs rubriques, en particulier :

1<sup>o</sup> celle de la recherche du mode d'alimentation avant l'apparition du diabète, c'est-à-dire le nombre de repas par jour et leur description (froid, chaud, à heure fixe ou non);

— le type d'appétit du malade;

— l'estimation de l'équilibre alimentaire ou de sa forme de prédominance (glucidique-lipidique-protidique) ainsi que dans ce cadre, la description précise des aliments utilisés habituellement;

2<sup>o</sup> celle du mode d'alimentation depuis l'apparition du diabète et en particulier les quantités prescrites;

3<sup>o</sup> le régime des boissons et les quantités absorbées ainsi que l'époque de leur prise : aux repas ou en dehors d'eux.

Une exploration des antécédents héréditaires était faite parallèlement, afin d'essayer de savoir si un sujet à hérédité diabétique était plus prédisposé qu'un autre aux accidents vasomoteurs. Enfin, chaque fois que cela fut possible, et en particulier chez tous nos malades hospitalisés, une épreuve de suppression totale des boissons alcoolisées, y compris le vinaigre d'alcool de la salade et de la moutarde, a été réalisée sous surveillance stricte.

## DESCRIPTION DES OBSERVATIONS

### OBSERVATION 1

M<sup>me</sup> SCH... J. âgée de 66 ans présentait plusieurs affections et c'est au cours d'une hospitalisation pour l'une d'elles en avril 1961 que fut découvert son diabète.

Il s'agissait d'une femme de 1,58 m pesant 62 kg, chez qui on connaissait un asthme vrai datant de 10 ans environ, dont l'origine semblait résider dans une allergie aux plumes et aux poussières de maison ainsi qu'aux moisissures, une lithiase vésiculaire sans traduction clinique, un abcès annulaire de la cornée avec conjonctivite et imperméabilité des voies lacrymales et une laryngite fonctionnelle avec dysphonie.

On ne connaissait aucun sujet diabétique dans sa famille ni chez ses enfants et elle n'avait remarqué aucun des symptômes caractéristiques si ce n'est une brûlure à la miction dans les temps qui ont précédé l'hospitalisation. La glycosurie s'élevait à 42 g par 24 h et le cycle glycémique révélait une glycémie à jeun à 1,68 g par litre de sang et des réactions post-prandiales s'élevant jusqu'à 3 g.

Les radiographies pulmonaires, l'examen de la fonction respiratoire par spirométrie étaient peu perturbés, l'E. C. G. par contre objectivait une ischémie sous endocardique antéro-latérale. La tension artérielle était de 20/8.

En dehors de la lithiase vésiculaire à petits calculs sans migration cholédocienne, nous avons également pu mettre en évidence une petite hernie hiatale. Il n'y avait pas de diverticulose colique.

Les radiographies du crâne sont normales; les oscillations artérielles satisfaisantes; aucune calcification pancréatique n'était visible.

La biologie fit découvrir une atteinte rénale discrète avec albuminurie à l'état de traces, azotémie à 0,42 g au litre, présence de cylindres granulo-hyalins et granuleux, augmentation de la leucocyturie minute sans modification de la concentration uréique. La V. S. était normale et le cholestérol, les lipides totaux, le lipidogramme également.

Le traitement du diabète fut commencé par la mise à un régime modérément restrictif en hydrates de carbone, 180 g répartis en trois fois dans la journée et à l'injection de 8 unités d'insuline endopancrine-zinc retard sans protamine. La prise de deux comprimés et demi de chlorpropamide était associée à ce traitement, puis l'insuline fut progressivement diminuée et enfin supprimée en raison des bons résultats obtenus.

Elle prenait sa dose de chlorpropamide le matin au petit déjeuner et quelques jours après le début du traitement, elle ne sait plus très bien combien, dès la fin du repas de midi elle éprouvait brutalement une sensation de chaleur intense au visage et à la partie supérieure du thorax, tandis qu'elle s'empourprait, qu'une dyspnée angoissante la tenaillait, qu'elle ressentait avec des pincements précordiaux une douleur scapulo-brachiale gauche et qu'une céphalée très vive la lancinait.

Cet épisode durait une demi-heure environ puis progressivement en dix minutes environ disparaissait. C'étaient d'abord les angoisses, la dyspnée et les douleurs, puis la sensation de chaleur et enfin la rougeur du visage et du cou. Cette crise ne laissait aucune séquelle clinique ou électrocardiographique et la malade pouvait vaquer aussitôt à ses occupations.

Au repas du soir, parfois, une nouvelle poussée congestive se reproduisait mais toujours avec une intensité moindre que celle de midi.

Le régime alimentaire était classique et aucune particularité n'a pu être notée.

Seule la prise de vin, un quart de verre coupé d'eau avait une influence déclenchante certaine et le début de la crise coïncidait sensiblement avec la fin de son absorption.

La suppression de toute boisson alcoolisée suffisait à empêcher la réaction vasomotrice.

## OBSERVATION 2

M<sup>me</sup> LAI... A. a 51 ans. Elle présente des antécédents héréditaires chargés puisque son père était diabétique et obèse, son grand-père, sa grand-mère, et sa tante paternelle seraient diabétiques ainsi qu'une de ses sœurs. Ses enfants avaient un poids de naissance élevé et un de ceux-ci est mort-né pesant 5,500 kg. Elle-même est diabétique et obèse puisqu'elle pèse 104,800 kg. pour 1,59 m. En 1957 elle a présenté une artérite qui a entraîné l'ablation du 3<sup>e</sup> orteil du pied gauche.

C'est en 1948 qu'à la suite d'une polydipsie et d'une polyurie on a découvert son diabète. Elle fut traitée par insuline d'abord puis par carbutamide jusqu'en 1961, date à laquelle nous avons eu l'occasion de l'examiner.

Cliniquement c'est l'appareil cardiovasculaire qui présentait le maximum d'altérations. En effet sa tension était élevée à 24 de maxima et 13 de minima on entendait un éclat du deuxième bruit du cœur à l'auscultation, les artères des membres inférieurs étaient mal perçues et les oscillations artérielles très diminuées. Les radiographies des membres objectivaient des calci-

fications au niveau des artères tibiales. Au fond d'œil, les artères apparaissaient cuivrées et des hémorragies se situaient dans la région nasale. La tension artérielle rétinienne était de 40-90. L'E. C. G. par contre était normal et aucune anomalie coronarienne n'y était visible.

On remarquait également l'existence d'une polynévrite avec abolition des réflexes achilléens et perte de la sensibilité profonde au diapason, ainsi que d'une suppuration urinaire sans insuffisance rénale.

L'hémogramme était normal, la V. S. un peu élevée à 38/68 première et deuxième heure.

Le cholestérol atteignait un taux de 3,20 g avec un rapport normal d'estérification. Les lipides totaux n'étaient pas augmentés, par contre les bêta lipoprotéines étaient en quantité supérieure à la normale.

Quant à son déséquilibre glucidique, la glycosurie atteignait 120 g par 24 h et le cycle glycémique montrait des glycémies en permanence au-dessus de 3 g par litre. La radiographie pancréatique était normale et ne montrait pas de calcifications.

Le traitement prescrit alors comportait un régime de 160 g d'hydrates de carbone et un comprimé de chlorpropamide le matin au petit déjeuner, au repas de midi et le soir. C'est à midi, dix à quinze minutes après le repas que se développait le syndrome caractéristique fait d'une intense bouffée congestive du visage, du cou et de la partie supérieure du tronc, accompagné ici de palpitations cardiaques, d'une impression de malaise intense obligeant la malade à s'étendre sans délai.

Habituellement au cours du repas, la prise de vin coupé d'eau était de règle mais même après avoir arrêté pendant trois jours toute prise de boisson alcoolisée, les symptômes subsistaient quoique avec une intensité moindre.

La chlorpropamide fut remplacée par de la métahexamide et de la diméthylbiguanide et quatre mois après le début de ce nouveau traitement aucun trouble n'était réapparu.

### OBSERVATION 3

M<sup>me</sup> REN... B. est âgée de 58 ans, elle apparaît un peu rondelette avec ses 60 kg et son mètre et demi et raconte que son diabète fut découvert en 1956 alors qu'elle avait consulté son médecin pour un prurit vulvaire. Un an plus tard, elle perdait la vue à droite. Mais depuis ce moment son équilibre glucidique fut satisfaisant et aucune autre complication ne s'est manifestée.

L'examen clinique montre en effet des artères très bien perceptibles et dont les oscillations sont normales. On ne trouve aucun signe neurologique de polynévrite, le bilan radiographique pulmonaire, abdominal, céphalique, osseux ne permet pas de déceler d'images pathologiques. Par contre à l'électrocardiogramme, apparaissent des signes d'ischémie sous épicaudique antérieure étendue. La tension artérielle périphérique est à 13,5/8 chiffres maxima et minima. La pression artérielle rétinienne, elle, se situe à 40. Le fond d'œil est sans anomalie notable.

Le bilan biologique montre une quantité de globules blancs et rouges normale, une vitesse de sédimentation basse, et l'exploration rénale est absolument satisfaisante.

Le bilan protidique est normal mais l'examen des tests d'exploration lipidique, révèle des anomalies notables avec augmentation des lipides totaux à 12,8 g, du cholestérol total à 3,04 g et des bêta-lipoprotéines.

L'équilibre glucidique était perturbé au départ puisque la glycémie à jeun était à 1,32 g et que la flèche maxima au cours du cycle glycémique atteignait 2,56 g. La glycosurie pour 24 h était de 15,37 g.

Après mise à un régime de 180 g d'hydrates de carbone répartis en trois fois et prise de deux comprimés le matin au déjeuner de chlorpropamide, la glycémie à jeun est descendue à 1,07 g et à l'épreuve des trois bocalons nous ne retrouvons pas trace de sucre réducteur dans les divers échantillons.

Auparavant, elle avait déjà reçu du 1610 S, de la métahexamide sans présenter aucun trouble.

La chlorpropamide donnait des résultats satisfaisants quant au diabète, mais peu de temps après la prise de ce produit, elle présentait à la fin du repas de midi au cours duquel elle absorbait du vin coupé d'eau, une intense bouffée de chaleur de survenue brutale, atteignant son acmé en quelques minutes pendant que tout son visage, son cou, son buste, prenaient une couleur rouge pourpre. La crise durait environ trois quarts d'heure, puis progressivement tout rentrait dans l'ordre. Il ne subsistait aucune trace clinique de cet incident.

Nous avons pu pratiquer ici la contre-épreuve de suppression des boissons alcoolisées et sans vin, aucune réaction vasomotrice ne se produit plus. La malade préfère d'ailleurs se priver de vin plutôt que de modifier son traitement qui lui donne de bons résultats.

#### OBSERVATION 4

M. HAM... G. a 24 ans. Son diabète a été découvert il y a un an, mais il existait certainement depuis environ 5 années, car notre malade était affecté depuis cette époque d'une polydipsie importante. Il appartient à une famille de diabétiques, sa mère était atteinte de diabète ainsi que son grand-père et sa grand-mère maternelle. Ses antécédents personnels sont peu chargés; il faut toutefois noter qu'il a eu les oreillons à l'âge de 7 ans.

L'examen clinique général est normal, il pèse 91 kg pour 1,71 m. Les réflexes des membres inférieurs sont diminués. Les oscillations aux quatre membres sont satisfaisantes. La tension artérielle est à 16/11, l'E. C. G. ne révèle rien de particulier. L'examen du fond d'œil est également normal. Le cholestérol est au taux de 2,36 g. Le traitement fut difficile à appliquer en raison du psychisme du patient. En effet, il était persuadé qu'un régime mené à sa façon viendrait définitivement à bout de la maladie. C'est ainsi qu'il prit 300 g d'hydrates de carbone par jour en deux repas et exclusivement sous forme de pain et de pommes de terre.

La glycémie atteignit alors 6 g et la glycosurie 235 g pour 24 h.

Il fut alors possible de le convaincre de prendre des sulfamides hypoglycémiantes (nous aurions préféré l'insuline mais il ne voulait pas en entendre parler) et il reçut 2 comprimés et demi de chlorpropamide par jour.

Quelques jours après le début du traitement, tout effort musculaire un peu important entraînait l'apparition du syndrome vasomoteur qui habituellement survient après une absorption alimentaire. Cette violente bouffée de chaleur, avec aspect carminé du visage et du cou, de la partie supérieure du thorax était accompagnée d'une impression de malaise et était très pénible à supporter. Les repas ne semblaient pas rythmer les crises, quoique quelques unes soient survenues à leur issue.

Nous n'avons pu savoir avec certitude si ce malade buvait ou non des boissons alcoolisées dans le cours de la journée et si ce qu'il attribuait à l'effort musculaire ne pouvait être en rapport avec une telle boisson.

Quoi qu'il en soit le traitement fut suspendu et remplacé par l'association de 6 comprimés journaliers de diméthylbiguanide et de carbutamide.

Les troubles vasomoteurs ne se sont plus jamais reproduits.

#### OBSERVATION 5

Mme MAN... Y. âgée de 47 ans avait elle aussi une lourde hérédité diabétique. Sa grand-mère maternelle, deux tantes, sœurs de sa mère, et sa mère l'étaient également. Ses enfants étaient très gros et sont morts tous les deux à la naissance. Dans son histoire personnelle on relève une intervention chirurgicale pour un goitre hyperthyroïdien en 1951 et un zona en 1958.

La découverte d'une glycosurie se fit fortuitement en 1959. D'abord traitée par carbutamide avec laquelle elle ressentait déjà des bouffées vasomotrices, elle fut ensuite soumise aux injections de diverses insulines et c'est sous cette thérapeutique qu'elle consulta au service pour la première fois en 1959. C'est en 1960 que l'on tenta de remplacer progressivement l'insuline par une association phenbutamide et chlorpropamide.

A ce moment cliniquement, la malade se présentait avec une légère obésité, pesant 77 kg pour une taille de 1,67 m. L'examen somatique ne révélait rien de bien particulier et l'auscultation cardiaque, la palpation des artères périphériques étaient normales. Il en était de même des oscillations artérielles, de l'état des artères du fond d'œil. L'E. C. G. était sans particularité. Le foie était de volume normal, les réflexes, la sensibilité n'étaient pas perturbés.

L'hémogramme, la vitesse de sédimentation, les tests hépatiques restaient dans les limites habituelles. Le bilan lipidique n'a pas été ici apprécié.

Quant au diabète, la glycémie à jeun sous traitement par 13 unités d'insuline ordinaire et 13 unités d'insuline retard était de 1,92 g et la glycosurie de 24 h de 17 g. Le régime comprenait 160 g d'hydrates de carbone.

Il semblait donc qu'en raison de la bonne tolérance clinique et biologique de ce diabète sous d'aussi faibles doses d'insuline, il était justifié de tenter une thérapeutique orale.

La malade reçut donc 2 comprimés et demi de chlorpropamide au petit déjeuner et 3 comprimés de phenbutamide avant le repas de midi et du soir en même temps que les doses d'insuline étaient diminuées.

24 h après le début de cette thérapeutique sont apparues tant aux repas de midi que du soir, avec une intensité égale, des bouffées de chaleur intenses, au visage et au cou, avec aspect carminé des téguments de ces régions et injection conjonctivale. Elles s'accompagnaient de céphalées, de palpitations et de sensation de moiteur des mains. La durée de ces crises dépassait nettement une heure et la malade signalait spontanément que leur début et leur fin étaient brusques.

La suppression du vin coupé d'eau qu'elle prenait à chaque repas entraînait l'arrêt de ce dérèglement vasomoteur. A l'arrêt de la thérapeutique, pendant plusieurs jours, l'alcool a continué à produire les mêmes effets désagréables.

Le passage à la métahexamide, même lorsqu'étaient absorbées des boissons alcoolisées, a redonné la paix post-prandiale à cette malade.

## OBSERVATION 6

M. PED... P. âgé de 34 ans n'avait aucun antécédent familial le prédisposant au diabète et sa stature tout à fait normale, 1,77 m et 74,300 kg ne semblait pas favorable au développement d'une telle affection. C'est dans les suites d'une intervention en juin 1960 pour hernie discale au niveau de L4 L5 qu'apparut une polydipsie et qu'on nota une glycosurie et une glycémie à 2,30 g. Adressé à la consultation de diabétologie, son premier bilan date de cette époque. Par la suite, en novembre de la même année, il fallut envisager une réintervention pour une autre hernie discale L5 S1 et là se limitent les antécédents pathologiques.

L'examen clinique ne faisait que confirmer les troubles en rapport avec la hernie discale en mettant en évidence une anesthésie fémorocutanée droite. L'abolition des réflexes ostéotendineux en dehors de celle de l'achilléen droit est difficile à interpréter, et, étant donné les troubles de la statique lombaire, il est difficile d'attribuer leur origine à un début de polynévrite diabétique.

La palpation des artères périphériques est bonne. Les oscillations ont une amplitude très satisfaisante, la pression artérielle périphérique est de 14/9 cm de Hg chiffres maxima et minima. Le fond d'œil a un aspect normal et les complexes de l'E. C. G. sont de morphologie commune. La radiographie du cœur et du poumon montrait des images de topographie et de transparence habituelles. La selle turcique n'était pas ballonnée.

Les examens biologiques sanguins, rénaux, et le bilan inflammatoire, restaient dans des limites moyennes. Les lipides totaux étaient à 5,58 g, les protides à 79 g au litre, le cholestérol atteignait 2,78 g avec bonne estérification à 1,95 g. Les tests hépatiques, le lipidogramme étaient normaux. Il en était de même de l'électrophorèse des protides. L'exploration du métabolisme glucidique, alors que le régime suivi par le malade sans traitement médicamenteux était de 400 g d'hydrates de carbone journalier, révélait une glycosurie de 7,20 g par 24 h et une glycémie à jeun de 1,40 g. Ces chiffres peu élevés auraient pu faire conclure à un état diabétique très discret, mais l'épreuve d'hyperglycémie provoquée était nettement pathologique avec lenteur de la réponse pancréatique. Aussi une réduction alimentaire fut elle proposée et le régime ramené à 240 g d'hydrates de carbone par jour en associant toutefois un sulfamide hypoglycémiant, la chlorpropamide à la dose de 2 comprimés et demi le matin au déjeuner soit six cent vingt-cinq milligrammes.

Quelques jours après le début de ce traitement, à table, débutaient les premiers troubles sous forme d'une sensation de chaleur au niveau du visage et de la partie supérieure du corps, et dont l'intensité allait croissant jusqu'à obliger le malade à s'étendre. En même temps ses conjonctives s'injectaient de sang, son visage se couvrait d'écarlate, ses mains, ses jambes, lui paraissaient en feu. Une céphalée frontale et occipitale augmentée par la lumière le lancinait. Son pouls frappait à 120 par minute. De petites coliques puis c'était la fin. La crise avait atteint son acmé en une heure et demie environ puis vingt à trente minutes plus tard, il n'en restait plus que le souvenir, pas même une tête lourde simplement une légère asthénie.

La chlorpropamide fut remplacée après une période d'insulino-thérapie par la phenbutamide à raison de 6 comprimés par jour, soit 3 000 milligrammes.

Les mêmes malaises se sont renouvelés dans les mêmes conditions et selon des modalités identiques.

La prescription de métahexamide, de SB1 et de carbutamide aux doses respectives de 3, 4 et 3 comprimés, soit 150, 2 000 et 1 500 mg a été très bien supportée sans aucun malaise mais l'influence de ces médicaments sur la glycémie et la glycosurie furent nettement insuffisants, aussi en définitive c'est par l'insuline que le traitement de notre malade fut poursuivi.

#### OBSERVATION 7

M. CEZ... M. a 60 ans. Il pèse 66 kg et mesure 1,61 m. Son diabète a été découvert en août 1960 à la suite d'une consultation en chirurgie pour une plaie suppurée avec lymphangite et adénopathie, rebelle au traitement, et ayant fait suite à une piqûre d'insecte du 4<sup>e</sup> orteil gauche. Toutefois, l'interrogatoire permettait de fixer la date réelle du début quelques mois plus tôt, car déjà en juin existait une polyurie et une polydipsie notables. De l'étude des antécédents, on retire la notion d'une double et peut-être triple hérédité. En effet l'obésité et un état psoriasique se retrouvent chez sa mère, et son frère est lui même diabétique. C'est de plus un goutteux; il a présenté plusieurs crises de goutte à l'âge de 40 ans.

L'examen clinique met en évidence un affaiblissement modéré des réflexes des membres inférieurs. Les artères des quatre membres sont nettement perçues et les oscillations sont bonnes. La tension artérielle périphérique est à 13 cm de Hg de maxima et 8 de minima. Au fond d'œil on remarquait de petites lésions en rapport avec l'âge plutôt qu'avec le diabète. Il s'agissait à droite de petites suffusions sanguines le long de l'artère nasale supérieure et d'une petite plage brunâtre dégénérative inter-maculo papillaire à gauche. La tension artérielle rétinienne maxima et minima est à 90-40 chiffre un peu élevé quant à la maxima. L'appareil cardiovasculaire est affecté par un souffle systolique mésocardiaque moyennement intense et de caractère anorganique. L'électrocardiogramme est normal.

Le bilan biologique sanguin et rénal est sans particularité de même que le bilan inflammatoire général. L'acide urique sanguin est de 38 mg par litre. L'étude de la fonction lipidique est plus intéressante et nous avons noté un cholestérol total de 3 g par litre, un taux de lipides totaux à 10,60 g; ni le lipidogramme, ni les tests de floculation n'ont pu être effectués ici. La glycosurie était nulle, mais la glycémie à jeun s'élevait à 2,10 g par litre et au cours du cycle glycémique, une flèche à 2,88 g se produisait après le repas du matin. Le taux le plus faible, 1,34 g, était obtenu après le repas du soir.

A ce moment son régime comprenait 100 g journaliers d'hydrates de carbone et il n'avait aucun hypoglycémiant, mais il avait reçu auparavant sans présenter aucun signe d'intolérance, de l'insuline et de la carbutamide.

Le régime fut élargi par la prescription de 180 g par jour d'hydrates de carbone et l'on prescrivit 2 comprimés et demi le matin au déjeuner de chlorpropamide.

Dès le deuxième jour de traitement, au cours du repas de midi, après une prise de vin, survenait une violente bouffée de chaleur affectant tout le corps mais surtout le visage, la partie supérieure du tronc et le cou qui devenaient écarlates. Elle était associée à des sensations de frisson pendant les premières minutes. Aucune céphalée, aucune paresthésie, aucun trouble

de la vision n'émaillaient ce tableau mais une accélération du transit intestinal faisait suite à la crise qui durait, elle, deux à trois heures.

Dans le cours de l'après-midi, ou au repas du soir, l'absorption d'un verre de vin reproduisait les mêmes effets qui étaient toutefois de moindre intensité et de plus courte durée.

La suppression du vin pendant 8 jours a rendu au malade une vie normale pendant cette période. La reprise de la boisson alcoolisée a entraîné le retour des réactions vasomotrices. La diminution de la quantité de produit administrée, cinq cents milligrammes au lieu de six cent vingt-cinq a également fait cesser tout trouble.

Pendant toute cette période, l'équilibre glycémique fut excellent. Nous avons suivi régulièrement ce malade pendant et après les incidents. Le bilan clinique et biologique, l'étude électrocardiographique sont toujours restés identiques à ceux du début.

### OBSERVATION 8

M<sup>me</sup> Вом... М., 51 ans connut son diabète en 1953 à l'occasion d'une crise de furonculose et de prurit vulvaire. Pesant 91 kg pour 1,61 m, elle avait fort bon appétit et ne se privait pas. Sa famille payait déjà tribut au diabète, sa mère et deux de ses sœurs souffrant du même mal. Avant de venir consulter à l'hôpital elle avait été traitée par carbutamide sans grand succès et par tolbutamide, ce dernier produit lui ayant déclenché les mêmes malaises que nous décrirons plus loin.

C'est donc en 1960 qu'elle consulte ici pour la première fois. On lui trouve à l'examen une polynévrite des membres inférieurs entraînant l'abolition des réflexes ostéotendineux achilléens et rotuliens, sans trouble de la sensibilité profonde, ainsi qu'un souffle systolique mitro-aortique d'intensité moyenne.

Ses artères sont perceptibles sauf au niveau de la jambe gauche où les oscillations sont également très diminuées. Le fond d'œil apparaissait normal; la tension artérielle rétinienne s'élevait à 40-110, chiffres minima et maxima. La pression artérielle périphérique était de 16/9 cm Hg. L'E. C. G. était sans particularité.

Le bilan biologique limité à l'héogramme, à l'urée, au culot des urines, aux tests hépatiques était sans particularité et ne nous permettait pas de juger de troubles lipidiques éventuels. Quant au métabolisme des sucres, les dosages montraient une glycémie à 3,76 g au litre et une glycosurie de 24 h à 88 g.

Le bilan radiologique très complet n'apportait aucun élément supplémentaire au tableau clinique.

La carbutamide, la tolbutamide ayant déjà été utilisées antérieurement, le traitement proposé a comporté un régime restrictif comprenant 150 g d'hydrates de carbone et la prise le matin au déjeuner de 2 comprimés et demi de chlorpropamide.

Deux jours après la première prise de ce produit, la malade subissait l'orage vasomoteur typique aussitôt après le repas de midi. Elle aussi devenait écarlate avait l'impression d'un « feu intérieur » au visage, à la partie supérieure du thorax et au cou, ressentait des impressions vertigineuses qui l'obligeaient à s'étendre ainsi que des palpitations. Elle n'avait pas de diarrhée ni de polyurie. La crise durait une heure et demie environ et se

répétait le soir au diner mais avec une intensité bien moindre. Habituellement, ses habitudes consistaient à boire au repas de midi quatre verres et à celui du soir deux verres d'un mélange de vin et d'eau en proportions égales.

La suppression du vin faisait cesser tout symptôme désagréable. Sa reprise entraînait en 48 h le renouvellement du syndrome vasomoteur.

Pendant trois mois, la prise du médicament fut continuée car cette malade était une de nos premières patientes à être traitée au chlorpropamide et nous avions attribué à la ménopause ces orages vasomoteurs.

Nous avons pu vérifier que le bilan biologique (hémogramme, urée, tests hépatiques, transaminases glutamo-oxaloacétiques et glutamopyruviques, culot des urines) n'était pas perturbé. L'évolution du diabète malgré ces symptômes était bonne et la glycémie se situait à 2 g avec une glycosurie de 6,27 g par 24 h.

Nous avons toutefois remplacé la chlorpropamide par de la phenbutamide à raison de 3 000 mg par jour, soit 6 comprimés sans reproduire les incidents.

#### OBSERVATION 9

M. BE... G. âgé de 55 ans avait été hospitalisé en 1957 pour une cirrhose débutante et déjà à cette époque, on avait remarqué une très discrète glycosurie et une glycémie à 1,45 g, mais il ne désirait pas prolonger des explorations qu'il estimait inutiles et il quittait l'hôpital nanti de quelques conseils diététiques et d'une thérapeutique lipotrope. Il a fallu une « grippe » en 1960 qui a entraîné une décompensation de son diabète pour que, gêné par un prurit généralisé, il accepte de se soumettre à un nouveau bilan.

Dans ses antécédents personnels, en dehors de l'état précirrhotique, on ne note rien de bien particulier. Parmi ses 9 frères ou sœurs, un frère est comme lui diabétique.

Cliniquement, c'est un malade obèse pesant 83,540 kg pour une taille de 1,55 m, hypertendu modéré avec des valeurs de pression de 18 pour la maxima et 9 pour la minima, et qui ne se plaint de rien d'autre que de son prurit.

Son état artériel est satisfaisant. Les artères périphériques sont bien perçues. Il existe toutefois au fond d'œil des artères cuivrées et une tension artérielle rétinienne minima à 40. L'E. C. G. est sans particularité.

L'examen clinique du foie ne décelait aucune anomalie; seule la biologie traduisait l'insuffisance hépatique, qui restait modérée, par une urée basse à 0,22 g, un temps de Quick à 80 % de la normale, une fusion des bêta et gamma-globulines à l'électrophorèse des protéines avec augmentation des globulines.

Le cholestérol est à 2,20 g, l'hémogramme est normal, les lipides totaux sont à 8,88 g, les protides à 84 g.

Quant au diabète, la glycémie à jeun s'élevait à 1,53 g et la glycosurie des 24 h à 76,85 g. Le cycle glycémique traduisait une flèche glycémique en fin de matinée de 2,14 g.

La thérapeutique a consisté en la prescription d'un régime restrictif de 150 g d'hydrates de carbone et de 2 comprimés et demi de chlorpropamide à prendre le matin au petit déjeuner.

L'équilibre glycémique et l'élimination glycosurique furent ainsi contrôlés de façon satisfaisante, mais dès le troisième jour de la prise médicamenteuse, à la fin du repas de midi au cours duquel deux verres de vin pur avaient été absorbés, survint une violente céphalée, une rougeur vive de tout le visage, du cou et de la partie supérieure du thorax, une injection conjonctivale et une diarrhée avec émission de quatre selles en quelques heures.

Mise à part la diarrhée l'ensemble des troubles a disparu complètement à la fin de la première heure. Le soir, malgré la prise de vin, aucun symptôme n'apparaissait. Dès le 5<sup>e</sup> jour, le malade a cessé sa prise de chlorpropamide et est venu nous trouver.

Nous lui avons conseillé de réduire considérablement ses boissons alcoolisées, ce qu'il a fait, et avec un demi-verre de vin coupé d'eau au repas de midi, il supportait très facilement la médication.

Nous avons revu ce malade deux ans après ses premiers troubles. Il est toujours soumis à une thérapeutique par la chlorpropamide aux mêmes doses et ne présente plus du tout de syndrome vasomoteur. Son état ne s'est pas modifié. Seule une hyperexcitabilité ventriculaire est apparue et s'est traduite par la présence d'extrasystoles ventriculaires nombreuses à l'E. C. G.

#### OBSERVATION 10

Le diabète de Mme GAU... M. âgée de 55 ans fut découvert il y a trois ans à la suite de l'apparition d'une polydipsie. Elle n'avait jamais été malade gravement et sa ménopause s'était installée 2 années auparavant. L'examen clinique permettait de noter l'existence d'une dyspnée d'effort et d'une hypertension à 20 cm de Hg de maxima et 11 de minima. Les artères périphériques étaient bien perçues, les oscillations artérielles s'avéraient satisfaisantes. Par contre sur l'électrocardiogramme, on remarquait une légère sous dénivelation du segment ST avec abaissement du point J en V4 V5 V6 et lors de l'épreuve d'hypoxie, ces signes s'accroissaient et la jonction ST-T présentait une angulation nette caractéristique. Il existait donc des signes électriques d'insuffisance coronaire, actuellement sans traduction clinique directe.

A l'examen du fond d'œil on remarquait d'importants colobomes myopiques, des artères grêles et cuivrées. Il n'y avait ni hémorragies ni exsudat. La tension artérielle rétinienne minima était à 65. L'hémogramme était strictement normal ainsi que les tests évolutifs. Le bilan lipidique ne présentait aucune altération. La glycémie à jeun se situait à 2,08 g et la glycosurie de 24 h à 72,38 g.

Le traitement, chez cette femme avait été successivement mené en utilisant de l'insuline, de la tolbutamide, de la carbutamide et jamais elle n'avait présenté d'incidents désagréables.

Pour tenter d'améliorer l'équilibre glycémique elle avait alors reçu de la chlorpropamide à raison de 4 comprimés par jour pendant 8 jours puis de 2 comprimés et demi ensuite. L'évolution du diabète fut très favorable puisque la glycosurie passait à 29 g et la glycémie à jeun à 1,66 g avec un maximum au cours du cycle glycémique à 2,40 g.

Mais pour toutes les doses employées, de violentes réactions vasomotrices post-prandiales obligeaient la malade à se coucher. En effet sitôt le repas terminé, en même temps qu'elle ressentait des nausées, qu'elle voyait des points brillants danser devant ses yeux et qu'elle percevait nettement ses

battements artériels, une vague brûlante lui recouvrait le visage et la partie supérieure du corps, et, dans un miroir, elle pouvait se comparer à une grenade trop mure.

La gorge serrée, ayant une « impression de boule » au niveau du larynx, elle était obligée de se coucher et de subir ces désagréables malaises pendant une demi-heure. Puis de façon progressive mais cependant rapide, tout rentrait dans l'ordre et il ne subsistait aucune séquelle jusqu'au lendemain où tout recommençait. Notre malade prenait du vin pur au repas et nous n'avons pu réaliser chez elle la contre-épreuve pour apprécier l'effet de la suppression de toute boisson alcoolisée.

Nous avons par contre suivi cette malade tant cliniquement que biologiquement et électriquement pendant trois mois après le traitement, et nous n'avons noté aucune altération des divers tests et examens.

### OBSERVATION 11

C'est il y a huit ans que la glycosurie de M. LEL... R. âgé de 50 ans a été observée. Cet examen, demandé en raison d'une polydipsie importante ouvrit la voie à des recherches plus précises et on sut en particulier qu'avec un régime d'environ 350 g d'hydrates de carbone en 1960, sa glycémie était à 1,34 g et que le sucre émis dans l'urine en 24 h se montait à 7,96 g.

Cliniquement, c'était un obèse de 99 kg qui ne souffrait que de fort peu de chose et dont l'examen somatique était normal.

La biologie objectivait une hyperlipémie totale à 12,20 g un taux de cholestérol à 2,34 g avec estérification normale. Protides totaux, électrophorèse des protéines, tests de floculation, tests d'inflammation n'apportaient pas d'élément particulier. L'exploration de la sécrétion urinaire la démontrait normale. Enfin les radiographies du crâne, cardio-pulmonaires, l'E. C. G. les oscillations artérielles et les pouls artériels, le fond d'œil, n'étaient pas pathologiques.

C'était donc un diabète avec obésité, peut-être en rapport avec un excès calorique, car l'épouse présentait le même état. Quoi qu'il en soit l'insuline n'était pas indiquée et dès Juillet 1960, 2 comprimés et demi de chlorpropamide le matin au petit déjeuner vinrent renforcer des prescriptions diététiques assurant 250 g d'hydrates de carbone répartis en 3 fois.

Dans les quelques jours qui suivirent cette prescription, au cours du repas de midi, après avoir absorbé environ 3/4 de verre de vin pur, le malade raconte qu'il est brusquement congestionné, son visage est en feu, ses artères battent violemment et son crâne résonne sous leurs coups. Il est courbaturé et il sent la syncope imminente. Il s'assied ou se couche et ses ennuis s'apaisent. Toute cette évolution a duré quelques minutes mais il va falloir trois quarts d'heure environ pour que toute rougeur, toute chaleur, tout signe enfin disparaisse complètement.

Le soir, au repas, rien ne se produisait.

Pendant 8 jours, un arrêt absolu de toute boisson alcoolisée supprime radicalement l'apparition des bouffées de chaleur. A leur place un court épisode hypoglycémique vers 16 heures s'est installé.

La prescription de 4 comprimés de tolbutamide pendant 5 jours a entraîné une réaction identique lorsque du vin était absorbé en cours de repas. Une guanidine et la métahexamide ensuite associées n'ont pas entraîné d'incidents du même ordre.

## OBSERVATION 12

M<sup>me</sup> CUR... L. âgée de 64 ans a commencé la phase clinique de son diabète en 1948, date à laquelle une crise de furonculose l'a fait découvrir. Il pourrait s'agir d'un diabète héréditaire car sa sœur était atteinte du même mal. Sa mère était obèse mais nous ne savons rien de ses maladies. Son fils, âgé de 40 ans ne présente actuellement aucun signe de diabète.

Outre l'adiposité, l'examen révèle une série de petits signes qui attestent le début des complications du diabète.

C'est l'abolition de l'achilléen gauche, qui, en l'absence d'antécédent de sciatique, peut constituer le premier élément d'une neuropathie diabétique. Les artères périphériques sont difficiles à palper et celles du fond d'œil apparaissent cuivrées, les veines y sont dilatées et on remarque un croisement net. La tension artérielle rétinienne se situe à 35/75. Sur les radiographies des membres, les vaisseaux sont calcifiés et sinueux. L'E. C. G. ne révèle aucune ischémie. La tension artérielle est de 13/9.

L'hémogramme était normal avec toutefois une éosinophilie à 9 %. Il y avait pas de parasites dans les selles. Une infection urinaire modérée se traduisait par la présence de leucocytes dans le culot des urines et leur débit minute atteignait 7 000. Il n'y avait pas d'hématurie et le taux de l'urée était normal ainsi que la concentration uréique, l'épreuve à la PSP et la vitesse de sédimentation.

Le taux des lipides totaux était à 9,60 g, le cholestérol à 2,24 g au litre, les tests de floculation peu perturbés. Les radiographies du crâne, du poumon, étaient normales et on ne notait en particulier aucune modification de l'aspect de la selle turcique.

La glycosurie de 24 h était à l'entrée au service de 16 g et la glycémie à jeû à 2,12 g au litre.

Son traitement avait d'abord consisté en insuline retard et ordinaire puis, en raison de l'obésité, 2 comprimés et demi de chlorpropamide furent prescrits, à prendre le matin au petit déjeuner. Ici encore quelques jours après le début du traitement, dès la fin du repas de midi, survenaient les bouffées de chaleur caractéristiques, au visage, au cou, à la partie supérieure du thorax et aux mains. Des palpitations cardiaques étaient ressenties de façon désagréable. Il n'y avait pas de diarrhée, ni de lipothymies.

En trois quarts d'heure tout revenait dans l'ordre et ce n'était plus qu'un mauvais souvenir jusqu'au repas suivant où la prise d'un peu de vin coupé d'eau faisait se reproduire les mêmes ennuis.

Le soir toutefois l'intensité du syndrome vasomoteur était bien moindre qu'à midi, probablement en raison de l'éloignement de la prise de chlorpropamide.

La chlorpropamide équilibrait valablement le diabète, mais elle fut remplacée par du diméthylbiguanide puis de nouveau par l'insuline en raison des troubles présentés.

A aucun moment depuis, la malade n'a ressenti ces mêmes états congestifs.

Le diabète prit hélas moins d'importance par la suite car se développa une maladie de Kahler typique, deux années après l'apparition des phénomènes que nous venons de décrire.

### OBSERVATION 13

M<sup>me</sup> RAV... S. âgée de 67 ans, était obèse et sa prise de poids remontait à 1947 date de sa ménopause. De cette époque jusqu'en 1953, elle n'avait cessé de grossir et de présenter des poussées de furonculose qui associées à une polydipsie et une polyurie firent découvrir le diabète. Dans ses antécédents on retrouve une obésité chez son père et son frère, mais pas d'anomalie du métabolisme du sucre chez ses ascendants. Deux de ses enfants sont morts à la naissance, il s'agissait de deux jumeaux vrais, les 11 autres sont bien portants : les filles seules sont obèses.

En 1959, nous recevions cette malade pour la première fois, toujours pour des complications cutanées et nous pouvions constater l'adiposité considérable amenant un poids de 101 kg ainsi que les complications mécaniques habituelles de cette adiposité.

L'examen clinique, en dehors des éléments cités précédemment était normal, les radiographies pulmonaires également ainsi que l'E. C. G. On remarquait une calcification aortique banale, une discrète hyperostose frontale interne mais pas de modification de la selle turcique. Les oscillations artérielles des membres n'étaient pas modifiées. Par contre au fond d'œil, existait une capillarose en foyers. La tension artérielle rétinienne était à 35/70 alors que la pression périphérique se situait à 15/9.

La biologie confirmait le diabète avec une glycosurie à 105 g par jour et une glycémie à 2,17 g, et, par une V. S. élevée à 43/68 (première et deuxième heure), attirait l'attention sur un élément évolutif qui fut découvert au niveau du rein où existait une suppuration à enterocoques des voies excrétrices. Le taux de 17 cétostéroïdes éliminés dans les urines en 24 h s'élevait à 11,4 mg et celui des 17 hydroxystéroïdes à 3,6 mg. Un clocher du taux des FSH et des hormones œstrogènes indiquait une réceptivité ovarienne conservée.

Cette malade ne présentait donc que fort peu d'anomalies en dehors de cette obésité et de son diabète.

Depuis sa découverte, celui-ci avait été traité d'abord par insuline et régime restrictif de 1953 à 1959, puis pendant quelques mois, par carbutamide jusqu'à son arrivée au service et à aucun moment elle n'avait présenté le moindre malaise. Cette fois, elle fut soumise à un régime pauvre en hydrates de carbone, 150 g répartis en 3 fois dans la journée et cette simple restriction avait ramené la glycosurie journalière de 105 g à 32 g. Un seul comprimé de chlorpropamide à 250 milligrammes suffit à la faire disparaître et à stabiliser la glycémie à 1,78 g par litre de sang.

C'est à partir de ce moment qu'elle commence à éprouver quelques malaises.

Vers la fin du repas de midi, elle ressentait les bouffées de chaleur caractéristiques, devenait aubergine à la face et à la partie supérieure du tronc, ressentait quelques sensations vertigineuses et parfois de la diarrhée. Une tachycardie, des palpitations s'ajoutaient au désagréable de la situation.

Puis progressivement tout rentrait dans l'ordre après une durée d'une heure sans laisser aucune séquelle. Son comprimé de chlorpropamide était avalé le matin au petit déjeuner. Les crises survenaient, qu'elle ait absorbé ou non un autre médicament et n'étaient pas influencées par le régime alimentaire.

Par contre, fait particulier, l'absorption d'une boisson quelconque, essentiellement le vin mais aussi, bien qu'à un degré moindre, l'eau de Vichy ou même l'eau ordinaire, était nécessaire pour les provoquer. L'abstention de toute boisson au repas suffisait à empêcher leur apparition.

Au repas du soir, les mêmes incidents se reproduisaient mais de façon moins nette.

Les précautions diététiques ont permis de conserver un an la thérapeutique qui fut toutefois ensuite abandonnée.

#### *OBSERVATION 14*

Dans les antécédents de M. JON. F. âgé de 53 ans, obèse avec un poids de 90 kg pour une taille de 1,62 m on retrouvait l'obésité chez sa mère, son frère et ses sœurs. Lui n'avait jamais été malade jusqu'en 1958 date à laquelle, comme souvent, c'est une polydipsie et une polyurie qui ont conduit au diagnostic.

L'examen clinique ne révélait pas de complications graves du diabète et en particulier l'appareil cardiovasculaire fonctionnait normalement. La tension périphérique était de 16/10, l'électrocardiogramme, les oscillations, l'aspect du fond d'œil étaient normaux. Nous n'avons pu réaliser un bilan radiographique important car notre patient est toujours venu en consultation de fort loin.

La biologie ne révélait aucune anomalie hématologique, inflammatoire générale, rénale. Les lipides totaux atteignaient 9 g au litre, le cholestérol n'était pas augmenté.

Lors de son premier examen, le traitement à la chlorpropamide par 2 comprimés journaliers à prendre le matin, avait déjà été commencé depuis près d'un an, mais sans régime et les troubles que nous décrivons plus loin avaient déjà été ressentis pendant cette période.

Le bilan glucidique de plus, n'était pas satisfaisant puisque, au cours du cycle glycémique, le taux sanguin du glucose dépassait en permanence 2,70 g. Avec un régime de 1 800 calories par jour dont une partie était fournie par 200 g d'hydrates de carbone, l'amélioration fut rapide et la glycosurie disparut tandis que la glycémie à jeun descendait à 1,11 g.

Sous l'effet de cette thérapeutique, si l'amélioration du diabète a été franche, les malaises n'ont pas cessé pour autant et toujours, dès la fin d'un repas avec du vin comme boisson, survenaient les troubles caractéristiques faits d'une intense bouffée vasomotrice avec coloration particulière du visage et du cou et au cours de laquelle le malade se plaignait de palpitations ainsi que de fourmillements des extrémités.

Nous avons vérifié que le vin était nécessaire à la production de pareils malaises et augmentant temporairement à 4 comprimés la dose de chlorpropamide nous avons constaté que ce supplément thérapeutique n'avait pas ici été capable de déclencher les troubles en l'absence de vin.

#### *OBSERVATION 15*

L'observation clinique de M. FER... M. est particulièrement intéressante pour le problème qui nous occupe car ce malade nous a été adressé pour la première fois avec un traitement associant la chlorpropamide à de fortes doses de tolbutamide et les deux produits ensemble provoquaient des réactions vasomotrices typiques même sans aucune absorption d'alcool.

Il s'agit d'un obèse modéré, d'un poids de 83 kg pour une taille de 1,79 m, âgé de 36 ans, chez qui 10 jours plus tôt on avait découvert une glycosurie lors d'une visite systématique. Ses antécédents personnels se bornaient aux maladies habituelles à l'enfance, mais on retrouvait une pathologie diabétique chez sa sœur.

L'examen somatique était sans particularité si l'on excepte l'existence d'une déformation des orteils en « marteaux ». En particulier les artères étaient parfaitement perçues et les oscillations d'une bonne amplitude. La tension artérielle périphérique se situait à 14/8 cm de Hg. L'électrocardiogramme ne traduisait pas d'anomalie cardiaque. L'acuité visuelle était de 10/10 et à l'examen du fond d'œil n'apparaissait aucune anomalie vasculaire. L'examen ophtalmologique découvrait toutefois une dacryocyste droite chronique avec conjonctivite associée et une cicatrice de ptérygion.

L'hémogramme était normal, le taux d'urée, le culot des urines, la concentration uréique sans particularité, par contre le bilan lipidique, faisait ressortir une augmentation du taux des lipides totaux qui dépassaient 11 g, du cholestérol 2,34 g avec estérification moyenne, ainsi qu'une nette prédominance des bêta-lipoprotéines.

Les tests inflammatoires, l'examen radiographique du thorax, celui du crâne étaient normaux. Il n'existait pas de calcifications pancréatiques. Quant à l'équilibre glucidique, avec un régime très approximatif il n'était pas satisfaisant. On laissa la même thérapeutique qu'à son entrée au service, c'est-à-dire 2 comprimés de chlorpropamide le matin et 5 comprimés de tolbutamide répartis aux deux autres repas, et en ramenant pendant quelques jours le taux des hydrates de carbone à 240 g par jour, le cycle glycémique était peu perturbé. L'arrêt de la thérapeutique sulfamidée sous régime identique ne modifiait le cycle qu'aux périodes post-prandiales où la glycémie s'élevait au-dessus de 2 g. La glycosurie était faible.

Ainsi donc, notre patient était arrivé au service 10 jours après avoir commencé sa thérapeutique par chlorpropamide et tolbutamide. Cette association a provoqué chez lui 2 jours après le début, de violentes bouffées de chaleur dès la fin du repas. Comme toujours elles débutaient brusquement, atteignaient leur acmé en quelques minutes pendant que le visage se couvrait de pourpre. Elle s'associaient à une sensation de malaise, d'agitation, d'inquiétude même, à une impression d'ivresse avec tête vide, à des sueurs et un indicible besoin de sommeil obligeait le malade à s'étendre.

Nous avons pu réaliser plusieurs combinaisons thérapeutiques grâce à la complaisance de M. FER... à qui nous avons exposé le problème qui nous préoccupait.

C'est ainsi que dans un premier temps nous l'avons laissé à ce même traitement en supprimant totalement les boissons alcoolisées. Les malaises se sont produits malgré tout mais seulement au repas de midi.

La suppression de la chlorpropamide mais en laissant la même dose de tolbutamide, sans vin entraînait la disparition des troubles. Le vin les faisait réapparaître. Lors de la prescription de chlorpropamide seule, aucune réaction vasomotrice avec ou sans vin ne se produisait.

Il faut donc admettre que la chlorpropamide seule était incapable de provoquer le syndrome vasomoteur avec ou sans vin, que la tolbutamide ne pouvait l'induire qu'en présence d'une boisson alcoolisée mais que l'associa-

tion des deux produits amenait son déclenchement même en l'absence de toute boisson alcoolisée.

Pour éviter tout incident nous avons toutefois interrompu la thérapeutique sulfamidée et nous avons conseillé la diméthylbiguanide. Chez ce malade, étant donné la très courte période des troubles, aucun bilan biologique de contrôle n'a été demandé. Cliniquement et sur le tracé électrocardiographique, aucune séquelle n'a été décelée.

#### OBSERVATION 16

Pour M. HAI... Ch. âgé de 70 ans, c'est encore la polyurie et la polydipsie qui avaient fait suspecter un diabète pour la première fois en 1958 alors qu'il avait 66 ans. Ses antécédents n'étaient pas chargés et en dehors d'une blessure au bras gauche au cours de la guerre 1914-1918, il n'y avait rien de particulier à noter. Dans sa famille, il n'y avait aucun sujet atteint de cette affection.

L'examen de ce malade pléthorique, buveur de bière impénitent, pesant 86 kg et mesurant 1,58 m, permettait de noter un subictère, une conjonctive oculaire injectée, des signes de diathèse arthrosique et déjà des complications certaines de son trouble glucidique.

En effet, les mouvements des deux genoux étaient limités et douloureux et les radiographies confirmaient une arthrose avancée de ces articulations. Les hanches, quoique moins touchées, étaient atteintes également et les mouvements d'abduction étaient d'une amplitude restreinte.

Les réflexes rotuliens étaient diminués et les achilléens abolis, anomalie signant un début de polynévrite diabétique.

Les artères des deux jambes étaient mal perçues et l'abolition des oscillations à ce niveau permettait d'affirmer l'existence d'une artérite qui ne se traduisait pas encore par une limitation de la marche.

Au fond d'œil existait une rétinopathie diabétique bilatérale avec hémorragies punctiformes et nombreux exsudats, des signes de sclérose vasculaire avec artères grêles et cuivrées. L'acuité visuelle était très diminuée et la tension artérielle rétinienne se situait à 40 de minima. La pression sanguine périphérique était à 13/8 cm de Hg.

A l'E. C. G. une ischémie lésion sous-endocardique antérieure ainsi qu'une épreuve d'hypoxie positive objectivaient l'atteinte coronarienne.

Le bilan lipidique était peu perturbé, le cholestérol total atteignait le taux de 1,55 g par litre, les lipides totaux étaient à 6,08 g, les tests de floculation normaux.

Le bilan sanguin et inflammatoire général était sans particularité. Quant au diabète, avant tout traitement par chlorpropamide il était assez mal équilibré puisque si la glycosurie était nulle avec 20 unités d'insuline endopancrine ordinaire et 40 unités d'endopancrine-zinc retard la glycémie à jeun restait à 2,08 g par litre et le maximum du cycle glycémique se situait à 3,20 g par litre après le repas de midi.

Chez notre patient, existait donc une élévation certaine du seuil rénal. Auparavant, il avait déjà été traité par carbutamide pendant une période d'un an à raison de 2 comprimés à 0,50 g par jour et déjà sous cette thérapeutique des désordres vasomoteurs étaient survenus qui s'apparentaient nettement à ceux qui allaient se déclarer après chlorpropamide et que nous décrirons plus loin.

La suppression du vin entraînait la disparition de ces troubles. Notre malade fut donc soumis à un traitement comprenant d'abord la prescription simultanée d'insuline et de chlorpropamide, puis l'insuline fut supprimée progressivement et le sulfamide maintenu seul à la dose de 625 milligrammes par jour, soit 2 comprimés et demi.

Dans la journée, survenaient alors de fréquentes bouffées de chaleur, durant cinq minutes environ, sans modification importante de la couleur tégumentaire et qui n'étaient pas déclenchées par un aliment ou une boisson.

L'absorption de vin, aux repas ou en dehors des repas, entraînait l'ensemble des signes caractéristiques avec en plus de la bouffée congestive subjective, l'apparition d'un aspect carminé du visage et de la partie supérieure du corps et des malaises vagues et mal définis. Ces crises avaient une durée assez variable, et, d'après notre malade, l'intensité et la durée étaient fonction de la quantité de vin absorbée. Nous n'avons malheureusement pu vérifier ce point de détail nous-même.

La thérapeutique a été maintenue 26 jours puis nous l'avons modifiée en prescrivant de la métahexamide qui n'a pas induit de réactions identiques.

Le bilan clinique et biologique n'avait subi aucune modification dans le sens d'une aggravation.

## DISCUSSION DES OBSERVATIONS

### a) Le syndrome vasomoteur

Il ressort de l'étude des divers cas cliniques que nous venons de présenter que les accidents vasomoteurs secondaires des sulfamides hypoglycémiantes se déroulent toujours de façon stéréotypée.

Généralement à la fin d'un repas, celui de midi le plus souvent, après absorption au cours de celui-ci d'une boisson alcoolisée, en général du vin, se développe en quelques minutes un orage vasomoteur caractérisé par une série d'impressions subjectives, dont la principale et la plus constante est la sensation de chaleur intense au niveau du visage, du cou et de la partie supérieure du thorax. Dans le même temps ces mêmes régions prennent un aspect pourpre violet, témoin d'une intense vasodilatation et d'une discrète cyanose.

L'intensité maxima des phénomènes objectifs et subjectifs étant atteinte en quelques minutes, la crise dure de trois quarts d'heure à une heure trente, mais ce temps semble assez fixe pour une même personne. Puis, tout rentre dans l'ordre progressivement en même temps que les malades ressentent une impression de « paix intérieure ».

Pendant la crise, la tension artérielle et le pouls subissent quelques modifications que nous avons pu étudier tout au long du développement et de la récession des troubles chez 7 de nos patients.

## b) Évolution de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque

Dès les cinq premières minutes, la fréquence des battements cardiaques s'accélère fortement et s'accroît en moyenne de vingt pulsations par minute. La tension artérielle elle, en même temps ou ne se modifie pas, ou subit une légère augmentation de un à quatre centimètres de mercure.

Dix minutes après le début de la crise, la fréquence du pouls reste élevée mais les chiffres tensionnels commencent à diminuer légèrement quoique restant encore supérieurs à ceux obtenus avant le déclenchement des symptômes.

Puis pendant le reste du décours de la crise, la rapidité du pouls décroît pour revenir à la valeur de départ en une heure environ, tandis que la pression sanguine, elle, diminue régulièrement dans ses valeurs maxima et minima et à la fin du syndrome clinique, elle n'a pas encore retrouvé sa force habituelle.

Cette baisse est de un à trois centimètres de mercure suivant les cas cliniques considérés.

Ainsi l'évolution s'accompagne d'une accélération du pouls qui atteint son augmentation maxima en même temps que celle des symptômes, et d'une élévation transitoire de la tension artérielle suivie d'une baisse progressive qui persiste après la fin apparente des troubles.

Cette évolution est aussi individualisée par la survenue d'un cortège de signes associés, variables selon les observations.

## c) Les signes associés

Nous avons relevé parmi nos malades, tout un ensemble de troubles que nous rapportons dans le tableau II afin d'essayer de voir si peut se dégager une association particulière ou si certaines combinaisons influent sur les modalités d'apparition ou l'intensité des réactions vasomotrices.

Nous n'avons pas remarqué d'après ce relevé, une association particulièrement fréquente de plusieurs de ces signes. Peut-être cet apparent désordre est-il dû au fait que statistiquement, 16 cas comparant 15 symptômes sont nettement insuffisants pour faire apparaître des relations particulières.

Tout au plus peut-on remarquer la particulière fréquence de l'injection conjonctivale, des palpitations et des malaises vagues dont la présence s'accorde bien avec les modifications tensionnelles observées.

Nous nous sommes ensuite attachés à savoir si certains éléments cliniques de l'évolution pouvaient favoriser ou empêcher l'apparition des troubles.

TABLEAU II. — Signes associés au syndrome vasomoteur

| Observations                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | Nb de fois |
|--------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|------------|
| Palpitations . . .             |   | + |   |   | + |   |   | + |   |    |    | +  | +  | +  |    |    | 6          |
| Injection conjonctivale. . .   | + | + |   |   |   | + |   |   | + | +  | +  |    |    | +  | +  |    | 8          |
| Coliques. . . .                |   |   |   |   |   | + |   |   | + |    |    |    | +  |    |    |    | 3          |
| Sensations vertigineuses . . . |   |   |   |   |   |   |   | + |   |    |    |    | +  |    |    |    | 2          |
| Céphalées. . . .               | + |   |   |   |   | + |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    | 2          |
| Dyspnée . . . .                | + |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    | 1          |
| Douleurs précordiales . . . .  | + |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    | 1          |
| Malaises vagues .              |   | + |   | + |   |   |   |   |   | +  |    |    |    |    | +  | +  | 5          |
| Nausées . . . .                |   |   |   |   |   |   |   |   |   | +  |    |    |    |    |    |    | 1          |
| Lipothymies . .                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    | +  |    |    |    |    |    | 1          |
| Fourmillements des extrémités  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    | +  |    |    | 1          |
| Sensation d'ivresse . . .      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    | +  |    | 1          |
| Sueurs . . . .                 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    | +  |    | 1          |
| Impression de somnolence . .   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    | +  |    | 1          |
| Brouillard oculaire . . .      |   |   |   |   |   |   |   |   |   | +  |    |    |    |    |    |    | 1          |

#### d) Influence du diabète

Tous les malades étaient des diabétiques et il faut rappeler ici que 10 % seulement de toutes les personnes traitées ont présenté des bouffées vasomotrices.

Il n'a pas été trouvé d'influence de la gravité de la maladie sur la fréquence d'apparition des troubles. En effet 4 personnes présentaient un diabète léger, 9 un diabète de gravité moyenne et 3 un diabète grave.

L'ancienneté de l'apparition des premiers signes de la maladie a été variable pour les diverses observations et s'échelonnait de 10 jours à 14 ans.

L'hérédité du diabète, elle non plus ne paraissait pas, à première approximation, avoir quelque importance car ce caractère a été trouvé dans 8 cas sur 16.

Ni le sexe, (8 femmes, 8 hommes), ni l'âge de 34 à 70 ans ne sont des facteurs importants.

Ces constatations, classées par observations sont résumées dans le tableau III, où une recherche d'autres corrélations a été effectuée en ce qui concerne la présence d'obésité, de troubles artériels ou neurologiques, d'anomalies lipidiques.

On peut y remarquer que parmi les malades atteints de réactions vasomotrices, les troubles artériels tant au fond d'œil que périphériques ne sont pas constants, qu'il n'y a pas de relation avec la présence d'une hypertension, de troubles neurologiques, ou d'anomalies lipidiques.

Par contre dans 13 observations il s'agit de malades obèses et l'on pourrait se demander si l'embonpoint ne favorise pas l'apparition d'une réaction vasomotrice. Toutefois, les malades diabétiques traités par sulfamides hypoglycémiantes sont généralement choisis parmi ceux présentant un diabète « gras » et il est difficile de conclure sur une telle constatation.

Les traitements associés, le type de l'alimentation ne paraissent pas non plus avoir quelque influence.

N'ayant pas trouvé dans les formes d'expression du diabète les raisons du déclenchement des crises vasomotrices, nous avons recherché dans les conditions d'apparition s'il était possible de trouver un facteur déclenchant.

#### e) **Modalités d'apparition**

En général, ainsi qu'il a été signalé plus haut, la crise survient aux repas, généralement après absorption de vin, mais ce caractère n'est pas absolument constant et nous avons relevé des exceptions. Dans l'observation n° 13, la prise au repas d'une boisson quelconque non alcoolisée suffisait à provoquer l'apparition des symptômes. L'effort musculaire dans l'observation n° 4 semblait suffisant pour les faire éclore en dehors des repas. Aux repas, le vin était indispensable pour entraîner leur apparition tandis que pour le cas n° 2 l'arrêt total du vin réduisait l'intensité des troubles mais ne les supprimait pas. L'association de chlorpropamide à une forte dose de tolbutamide (observation 15) sans vin, au repas de midi, entraînait une réaction vasomotrice; avec vin, elle se manifestait à n'importe quel moment de la journée.

TABLEAU III. — Corrélations entre divers éléments cliniques et la survenue du syndrome vasomoteur

| Observations n°                         | 1  | 2   | 3  | 4   | 5  | 6  | 7  | 8   | 9  | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15   | 16 |
|-----------------------------------------|----|-----|----|-----|----|----|----|-----|----|----|----|----|----|----|------|----|
| Ancienneté du diabète : années. . .     | 1  | 14  |    | 5   | 3  | 2  | 2  | 10  | 6  | 3  | 2  | 14 | 9  | 4  | 10 j | 14 |
| Gravité . . . . .                       | ++ | +++ | ++ | +++ | +  | ++ | ++ | +++ | +  | ++ | +  | ++ | ++ | ++ | +    | ++ |
| Hérédité. . . . .                       | 0  | +   | 0  | +   | +  | 0  | +  | +   | +  | 0  | 0  | +  | 0  | 0  | +    | 0  |
| Age . . . . .                           | 66 | 51  | 58 | 24  | 47 | 34 | 60 | 51  | 55 | 55 | 50 | 64 | 67 | 53 | 36   | 70 |
| Sexe. . . . .                           | F  | F   | F  | M   | F  | M  | M  | F   | M  | F  | M  | F. | F  | M  | M    | M  |
| Troubles artériels généraux. . . . .    | +  | +   | +  | 0   | 0  | 0  | 0  | +   | 0  | +  | 0  | +  | 0  | 0  | 0    | +  |
| Troubles artériels au fond d'œil. . . . | 0  | +   |    |     | 0  | 0  | +  | 0   | +  | +  | 0  | +  | +  | 0  | 0    | +  |
| Polynévrite . . . . .                   | 0  | +   | 0  | +   | 0  | 0  | +  | +   | 0  | 0  | 0  | +  | 0  | 0  | 0    | +  |
| Obésité . . . . .                       | ±  | +   | +  | +   | +  | 0  | +  | +   | +  | 0  | +  | +  | +  | +  | 0    | +  |
| Hypertension. . . . .                   | +  | +   | 0  | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   | +  | +  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0    | 0  |
| Troubles lipidiques .                   |    | +   | +  | 0   |    | 0  | +  |     | 0  | 0  | +  | 0  |    | 0  | +    | 0  |
| Insuffisance rénale. .                  | +  | 0   | 0  | 0   | 0  | 0  | 0  | 0   | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0    | 0  |

Ainsi pour 4 de nos malades, le vin ne constituait pas, sous certaines conditions, un élément indispensable au déclenchement des bouffées vasomotrices mais représentait en général (observation 4-2-15) un élément favorisant.

Pour les 12 autres malades, la boisson alcoolisée était absolument nécessaire pour qu'apparaissent les perturbations vasomotrices.

#### **f) Modifications apportées par la thérapeutique**

Dans la majorité des cas, la suppression de la chlorpropamide a été rendue nécessaire par l'intensité des réactions et à sa place a été prescrit de l'insuline ou de la penbutamide ou de la métahexamide, de la carbutamide, du SB1 ou de la tolbutamide, ou bien encore de la diméthylbiguanide. Toujours sous l'influence déclenchante du vin, nous avons observé des réactions vasomotrices identiques pour la phenbutamide dans l'observation n° 6, pour la tolbutamide dans les observations n°s 11 et 15. Avec les autres produits, nous ne les avons jamais observées.

Déclenchant une bouffée vasomotrice, généralement aux repas, sous l'influence du vin pour la plupart, nous avons recherché s'il était possible de comparer une telle réaction à celle engendrée dans les mêmes conditions par le disulfirame ou « Antabuse ».

#### **g) Comparaison clinique avec les désordres vasomoteurs provoqués par l'Antabuse**

Les différents auteurs que nous avons cités précédemment [91-43-24-230-237-28-49-260-3-54-30] attribuaient tous les symptômes observés à un effet disulfirame par augmentation de l'acétaldéhyde sanguin. Quelques éléments cliniques toutefois donnent à chacune des deux réactions une personnalité particulière bien que le modèle général soit le même.

En faveur d'une identité, on relève le fait que le vin ou l'alcool sont presque toujours nécessaires pour que les bouffées de chaleur se produisent et qu'en tout état de cause ils les aggravent. Comme pour la réaction au disulfirame, celle due aux sulfamides entraîne une vasodilatation du visage, une injection conjonctivale, une tachycardie, de la somnolence, des vertiges et une évolution biphasique de la tension artérielle.

Pourtant avec l'Antabuse, les crises sont peut-être plus progressives dans leur apparition, elles sont précédées de céphalées en prodromes, des malaises multiples et fréquents les accompagnent, à type de striction temporale, pâleur, secousses musculaires, cyanose des extrémités, baillement et souvent est signalée une odeur acétaldéhydrique de l'haleine.

Toutefois ces signes associés ne sont pas constants. En définitive, par rapport à la violence vasomotrice, ils passent au second plan

et la ressemblance clinique entre les deux types de réaction est réellement étroite.

Il est pourtant un point difficile à expliquer *a priori*, c'est pourquoi 10 % seulement des diabétiques traités ont présenté de tels maux alors que lors des traitements par disulfirame, la proportion des troubles est nettement supérieure. Deux explications théoriques sont possibles.

Ou bien les doses nécessaires au traitement du diabète par les sulfamides hypoglycémisants sont insuffisantes pour produire les symptômes dans la majorité des cas, ou bien il faut admettre que le diabétique est moins sensible que l'alcoolique, en ce qui concerne les propriétés vasomotrices, aux antidiabétiques oraux. Ces deux hypothèses ne sont d'ailleurs pas contradictoires.

### UTILISATION DES SULFAMIDES ANTIDIABÉTIQUES COMME TRAITEMENT DE DÉCONDITIONNEMENT DE L'ALCOOLIQUE CHRONIQUE

Ayant noté l'identité clinique à peu près complète des réactions provoquées par l'Antabuse et les sulfamides hypoglycémisants, nous avons voulu essayer de les utiliser dans la cure de déconditionnement de l'alcoolique chronique et par là même vérifier les hypothèses évoquées ci-dessus.

#### a) Technique d'étude

20 malades, alcooliques notoires, hospitalisés au centre psychothérapique de Laxou sous la surveillance du Dr P. ROYER, furent soumis à une cure de désintoxication par ces sulfamides.

Ils recevaient tous les jours le matin 1 à 2 comprimés de chlorpropamide avec leur petit déjeuner.

Dès le deuxième jour de traitement, on pratiquait une épreuve d'intolérance au vin qui consistait à donner au malade placé en position assise, un verre de vin à trois reprises séparées par un intervalle de temps de vingt minutes.

Les réactions cliniques étaient observées avec soin, les variations de la fréquence du pouls, des chiffres de tension artérielle, de la glycémie, étaient enregistrées toutes les dix minutes pour le pouls et la tension, à chaque prise de vin pour la glycémie.

Cette épreuve était répétée de nombreuses fois pour chaque malade à des intervalles très rapprochés au début puis plus espacés ensuite pendant un à deux mois.

#### b) Résultats

Nous avons réuni dans un tableau (tableau IV) différentes données concernant ces observations et en particulier nous avons noté la durée

TABLEAU IV. — Conditions d'obtention des réactions antialcool à l'aide de la chlorpropamide.

| Observation n°                                    | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   | 8   | 9   | 10  | 11  | 12  | 13  | 14  | 15  | 16  | 17  | 18  | 19  | 20  |
|---------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Durée du traitement en jours .                    | 71  | 71  | 72  | 33  | 46  | 66  | 66  | 32  | 46  | 47  | 39  | 32  | 22  | 39  | 31  | 21  | 47  | 23  | 49  | 35  |
| Posologie moyenne en mg . . . .                   | 325 | 325 | 325 | 325 | 325 | 325 | 325 | 500 | 325 | 325 | 250 | 250 | 250 | 250 | 250 | 250 | 250 | 250 | 250 | 325 |
| Nombre d'épreuves                                 | 11  | 11  | 10  | 6   | 5   | 10  | 10  | 5   | 7   | 7   | 5   | 5   | 3   | 6   | 6   | 3   | 7   | 3   | 7   | 4   |
| Épreuves positives                                | 9   | 8   | 9   | 6   | 4   | 5   | 2   | 5   | 7   | 0   | 5   | 5   | 3   | 2   | 6   | 0   | 3   | 1   | 0   | 4   |
| Délai d'obtention maximum en jours . . . .        | 14  | 14  | 9   | 3   | 3   | 2   | 18  | 4   | 5   |     | 11  | 4   | 8   | 4   | 2   |     | 33  | 9   |     | 3   |
| Dernière réaction négative après. (Jours) . . . . | 6   | 6   | 2   |     |     |     | 11  |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 26  | 2   |     |     |

du traitement, la posologie, le nombre d'épreuves tentées et le nombre de réactions obtenues au cours de celles-ci. Nous avons également recherché, après combien de temps à partir de la première prise thérapeutique, on avait noté une réponse positive. Il s'agit là toutefois d'un chiffre maximum car les épreuves n'étaient pas répétées tous les jours. La précision du délai d'obtention de la dernière épreuve négative a permis parfois de se faire une idée assez précise du temps de traitement nécessaire avant l'apparition des symptômes.

On peut ainsi constater que pour des doses faibles de chlorpropamide, de 1 à 2 comprimés par jour, apparaissaient des réactions typiques dans la majorité des cas observés. Trois fois seulement, un échec complet eut lieu; huit fois les épreuves furent constamment positives; cinq fois positives au cours de la moitié au moins des essais et cinq fois pour moins de la moitié.

Les réactions vasomotrices sont donc survenues, à des doses de sulfamide faibles, dans un fort pourcentage de cas en comparaison des taux obtenus chez nos malades diabétiques, et la sensibilité particulière de l'éthylrique ou la résistance plus grande du diabétique vis-à-vis de ces médicaments semble se confirmer. Toutefois les circonstances mêmes dans lesquelles apparaissent les troubles sont différentes dans les deux cas. En effet, ici, il s'agit d'un test, pratiqué dans une ambiance psychologique particulière, en dehors des repas, avec absorption consécutive de trois verres de vin d'où sommation d'alcool dans l'organisme.

Nous avons toutefois choisi cette technique car c'est celle qui est employée lors des cures par Antabuse et nous voulions conserver une similitude dans les conditions de production de la crise vasomotrice.

L'identité clinique semble bien établie, d'autant plus que la tension artérielle et le pouls évoluent de façon identique c'est-à-dire par une accélération immédiate de la fréquence pour le premier et par une baisse modérée des chiffres de pression pour le second avec toutefois une légère hypertension transitoire dans les cinq à dix premières minutes.

Il est difficile de préciser par un tableau ces variations en raison du nombre très important des mesures. En effet chacune ayant lieu toutes les dix minutes et chaque épreuve durant beaucoup plus d'une heure, si l'on compte qu'au total 131 épreuves ont été réalisées, il faudrait inscrire au moins un millier de chiffres. Nous ne pouvons donner de leur évolution que l'allure générale.

La glycémie quant à elle varie très peu au cours du traitement, tout au plus accuse-t-elle une légère baisse. Un fléchissement très discret est également observé au moment de l'apparition des réactions vasomotrices.

Ainsi, les sulfamides hypoglycémiantes, par une de leurs actions secondaires désagréables pour le diabétique, peuvent être utilisés avec profit dans la cure de déconditionnement de l'alcoolique chronique.

## CONCLUSION CLINIQUE

Ainsi a été observée, chez 10 % d'une série de diabétiques traités par chlorpropamide, une réaction vasomotrice d'intolérance, survenant généralement après absorption de vin et qui n'est apparemment en relation ni avec l'ancienneté de la maladie, ni avec sa nature ou son intensité.

Cette réaction vasomotrice ressemble, à quelques nuances près, à celle provoquée par l'alcool après traitement par disulfirame ou Antabuse.

Nous avons d'ailleurs utilisé la chlorpropamide pour réaliser 20 cures de désintoxication alcoolique.

La proportion des réponses vasomotrices positives a été dans ce cas très nettement supérieure à celle obtenue chez les diabétiques et les doses ayant été dans les deux cas sensiblement identiques, on peut se demander si le diabétique est plus tolérant vis-à-vis de cet effet secondaire des sulfamides hypoglycémiants ou si c'est l'alcoolique qui y est plus sensible.

L'étude théorique ultérieure, nous permettra d'apporter quelque lumière sur ce point. Il faut rappeler toutefois que les modalités de prescription ne sont pas les mêmes dans les deux cas.



# TECHNIQUES EXPÉRIMENTALES

## A. EXPÉRIENCES GLOBALES SUR LE RAT

### PRINCIPES GÉNÉRAUX

#### a) Introduction

La première expérimentation a eu pour but de rechercher quelles étaient parmi les substances étudiées celles capables d'entraîner « un dégoût » du rat pour l'alcool lorsqu'il avait été habitué à en boire.

La technique utilisée pour augmenter la consommation de boisson alcoolisée chez le rat et chez quelques autres animaux a été très largement étudiée parce qu'elle constitue un moyen commode d'approcher l'étiologie de l'alcoolisme chez l'homme. MARDONES [168] reprenant l'historique de ces recherches, rappelle que dès 1936, RICHTER et collaborateurs avaient étudié la libre sélection d'aliments chez le rat soumis à des conditions pathologiques variées et que RICHTER et CAMPBELL, en 1940, avaient rapporté la première tentative de libre sélection d'alcool par le rat. Depuis cette période préliminaire, les observations se sont multipliées et les diverses conditions susceptibles de favoriser ou de diminuer la consommation d'alcool du rat ont été étudiées. Nous rappellerons brièvement les conclusions de ces différents travaux.

La consommation spontanée d'alcool du rat peut être modifiée en fonction de facteurs génétiques, constitutionnels, endocriniens, alimentaires généraux ou sélectifs, psychologiques ou purement techniques.

#### b) Influence des facteurs génétiques et constitutionnels

Tous les animaux ne sont pas susceptibles de boire autant de boisson alcoolisée et il semble que ce besoin soit en relation avec le taux maximum du métabolisme de l'alcool qu'en tout état de cause, l'animal ne saurait dépasser [100]. Chez le rat ce métabolisme est de 300 mg/kg/h environ [234] et chez la souris de 700 mg/kg/h [169]. Les diverses races de rats présentent elles-mêmes des variations [59] et ces variations ne sont pas propres à l'espèce puisque chez la souris, Mc LEARN et collaborateurs [136] ont pu identifier des races « buveuses » et sobres, étudier les croisements et préciser que les effets maternels sont peu importants dans ce déterminisme.

WILLIAMS [281] classe les rats en quatre types.

Le premier groupe comprend les animaux qui, avec un régime varié, absorbent de fortes quantités d'alcool, le second, ceux qui refusent tout alcool pendant quelques semaines et qui ensuite en consomment largement; le troisième, groupe les rats qui uniformément boivent des quantités moyennes et enfin le quatrième, où la prise alcoolisée est faible et irrégulière. Il soulève l'hypothèse d'une prédisposition génétique et nutritionnelle. Ces conclusions sont confirmées par MOORE et collaborateurs [184] et une étude plus précise, en utilisant des régimes strictement définis, est reprise par MARDONES [165-168], qui conclut de façon formelle à l'existence d'une prédisposition génétique agissant en dehors du métabolisme de l'alcool qui reste le même chez les animaux qui boivent de l'alcool et chez les autres.

Dans cette prédisposition, le sexe de l'animal ne semble pas avoir un rôle bien défini. Étudiant la souris, MIRONE [181] ne trouve pas de différence significative entre le mâle et la femelle. Chez le rat, SAUTET [233] estime que cet animal boit en fonction de ses besoins en liquide, que les mâles s'habituent plus vite à l'alcool que les femelles, mais qu'en définitive, en dehors de ce temps de latence, la consommation est identique [9]. La seule différence notée est que la rate tolère mieux l'alcool que le rat [270]. Dans nos expériences personnelles toutefois, et peut-être en raison du retard qu'apporte la femelle à commencer à boire de l'alcool, nous avons toujours eu beaucoup de difficulté à nous en servir et en définitive, en dehors des recherches préliminaires, ce sont toujours des mâles que nous avons utilisés.

En relation peut-être avec les démonstrations qui précèdent, le rôle possible d'une constitution particulière des afférences bucales du rat a été soulevé par LE MAGNEN [141] qui a effectué une recherche comparative entre les consommations d'alcool et d'eau dans laquelle de la quinine, à goût amer, avait été placée à une certaine concentration. Les rats « buveurs » éprouvaient une sensibilité répulsive vis-à-vis de la quinine moindre que les « non buveurs ». Le caractère héréditaire particulier pourrait donc se localiser dans la morphologie ou le fonctionnement des afférences bucales et les variations individuelles des rats ne seraient dues qu'à une sensibilité répulsive plus ou moins grande. Cette hypothèse expliquerait le peu d'influence du sexe.

### c) Les facteurs endocriniens

— La thyroïde ne semble pas jouer de rôle dans la consommation d'alcool, en dépit de quelques affirmations peut-être hâtives, fondées sur des résultats induits par l'activité pharmacodynamique des produits étudiés et non pas par leur effet hormonal [168-100-216].

— Les gonades elles, sont responsables de certaines variations temporaires, mais n'ont qu'une influence secondaire dans le déter-

minisme du désir de boisson alcoolisée. La testostérone est sans effet. Par contre EMERSON et collaborateurs [59] signalent une diminution de la consommation d'alcool sous l'influence de diéthylstilbœstrol alors que des doses massives de progestérone sont dénuées d'activité. Mme ASCHKENASY-LELU [9-10] confirme l'action inhibitrice de l'œstradiol naturel et décrit le caractère rythmique de la consommation chez la femelle, faible ou nulle au moment de l'œstrus et élevée aux autres phases du cycle. La castration n'amène pas de variations significatives.

L'hormone synthétique induit les mêmes diminutions de consommation d'alcool. Cette restriction n'est toutefois pas spécifique et affecte la consommation d'eau sucrée ou salée [11].

— Les surrénales influent de façon plus nette sur la prise de boissons alcoolisées. En effet, MARDONES rappelle [168] que la surrénalectomie diminue de façon significative la consommation alcoolique. L'injection d'A. C. T. H. ou de D. O. C. A., la prise de sel, par contre, ont un effet favorisant [99-100]. L'influence de la cortisone n'a pas, à notre connaissance, été envisagée.

— Le pancréas endocrine peut avoir une action sur le taux de consommation, mais le rôle direct de son action ne peut être prouvé, car tout changement dans son fonctionnement modifie considérablement le taux de la glycémie et le rat cherche à compenser ce déséquilibre par de nouvelles habitudes alimentaires.

Toutefois, vu sous un aspect global, l'insuline, les sulfamides antidiabétiques (aux doses thérapeutiques), augmentent la consommation d'alcool, alors que la pancréatectomie ou le diabète alloxanique la diminuent [168].

#### d) L'alimentation et la consommation d'alcool

Les modifications quantitatives les plus importantes du régime des boissons ont été obtenues en modifiant les régimes alimentaires, soit en créant une sous-nutrition globale, soit en supprimant un élément précis de l'alimentation. Les conditions de ces modifications sont particulièrement intéressantes à connaître car elles pourraient être utilisées pour notre expérimentation.

La restriction des aliments dans une proportion d'au moins 50 % entraîne une augmentation importante de la consommation d'alcool [168-282-277].

Il en est de même si l'on supprime de l'alimentation la thiamine, la riboflavine, la pyridoxine, l'acide panthoténique [168-282-47] ou un facteur dénommé N<sub>1</sub> par MARDONES [168]. Ce facteur non identifié représente une fraction thermolabile, différenciée de la thiamine par le fait qu'une levure autoclavée ne le contient pas alors que fraîche elle en est pourvue.

La carence en vitamines A, en biotine, en vitamine B12, en choline n'entraîne aucune modification des quantités d'alcool absorbées.

Les carences multiples seraient toutefois plus actives et produiraient une plus forte augmentation de l'alcool absorbé [168].

Ces modifications ne seraient qu'un moyen de réponse du rat à une insuffisance ou calorique ou métabolique, car il préfère toujours une solution sucrée à une solution alcoolique.

Ainsi l'addition de glucose au biberon d'eau ou la mise d'un 3<sup>e</sup> biberon sucré, entraîne une diminution de la quantité d'alcool absorbée [145-167].

L'absorption de glutamine [218], d'acide thioctique ou surtout d'extrait frais de foie [166] feraient au contraire diminuer le désir d'alcool.

L'acide glutamique, le glutamate de soude, l'asparagine et la glycine sont sans effet [219].

### e) Psychologie du rat et consommation

Cet aspect du problème n'a pratiquement pas été étudié. Pourtant, le rat est un animal intelligent et il entre sans doute dans son choix une série de facteurs psychologiques. MYERS [187] a soumis des rats, conditionnés à boire de l'alcool, à un choix du pourcentage de dilution de cet alcool grâce à un appareil de libre sélection; la nourriture étant distribuée à volonté. Les rats qui buvaient auparavant de l'alcool dilué à 5 % ont continué à préférer cette dilution. Ceux qui absorbaient de l'alcool à 20 % ont choisi l'eau pure. Les animaux témoins continuaient à préférer l'eau pure.

Nos observations personnelles nous ont permis de remarquer que la stabilité de consommation était en rapport étroit avec une stabilité dans la présence des personnes chargées des soins et de la distribution des aliments et boissons.

Nous avons pu noter également que la période du choix est incertaine, l'animal semblant hésiter pour se décider finalement à absorber de l'eau ou de l'alcool.

Diverses drogues ont été essayées, des excitants ou des tranquillisants. Les effets sur le désir d'alcool du rat sont peu probants.

L'amphétamine [185] n'entraîne pas de modifications. Le pipradol (Meratran), la ritaline [220] non plus, pas plus d'ailleurs que les tranquillisants [168-220]. Seule, la promazine possédait quelque action dans le sens d'une réduction mais en raison de son mauvais goût et du fait qu'elle avait été donnée dans le biberon, on ne peut pas conclure à son influence.

### f) Conclusions

En définitive et avant d'aborder le problème technique proprement dit, on peut admettre que la consommation spontanée d'alcool par un animal est liée à un facteur propre à l'espèce, à des prédispositions

génétiques, sans relation avec le sexe mais peut-être avec un fonctionnement ou une constitution particulière des afférences buccales. Elle est influencée par les sécrétions endocriniennes qui n'ont toutefois qu'un rôle secondaire. La thyroïde a une influence incertaine, les œstrogènes tiennent la plus grande place de ce chapitre, les surrénales, le pancréas ne modifient les habitudes que par touches légères. La destruction hépatique partielle augmente l'intempérance de l'animal. Par contre l'alimentation agit de façon primordiale et toute restriction calorique ou de certaines vitamines modifie le désir d'alcool. La psychologie du rat influe également et le choix se fait sur une dilution à 5 %, la régularité dans l'absorption de la boisson alcoolisée est en relation avec la continuité des soins qu'on apporte à l'animal. Les tranquillisants ne modifient en rien les habitudes, les excitants non plus.

A l'inverse, l'adjonction au régime de certains produits, glutamine, acide thioctique ou extrait de foie entraîne une baisse de la consommation.

De tous ces éléments, un seul est facilement utilisable pour l'expérimentation, c'est l'élément alimentaire que l'on peut varier à volonté, les autres ne servant qu'à améliorer dans le détail la consommation.

## DESCRIPTION DE LA TECHNIQUE

Les rats blancs que nous avons choisis en raison des facilités d'approvisionnement, ne boivent spontanément et au moins au début que peu d'alcool à 5 % et beaucoup d'eau. En faisant varier certains facteurs, on peut obtenir une inversion des habitudes et ces animaux consomment alors une quantité de boisson alcoolisée au moins double de celle d'eau. Certaines précautions sont cependant indispensables pour mener à bien un tel conditionnement.

### a) Choix des animaux

Pour réaliser notre expérimentation, nous avons utilisé des rats blancs de race Whistar, d'un poids au moins égal à 200 g en raison des difficiles conditions de survie dans lesquelles nous allions les placer. Nous n'avions pas les conditions matérielles nécessaires pour effectuer une sélection génétique des rats « buveurs » et « non buveurs » mais nous soumettions nos animaux à une période de sélection avec un régime semi-libre, afin de déterminer lesquels étaient les plus enclins à consommer une boisson alcoolisée.

Dans ces périodes préliminaires, nous avons pu nous rendre compte du retard et de l'inégalité apportés par les femelles à consommer de l'alcool. Cette instabilité qui est en relation avec les variations du cycle œstral, comme nous l'avons vu au chapitre précédent, nous

gênait énormément et nous avons préféré éliminer les femelles de nos expériences.

#### **b) Le matériel utilisé**

Les rats étaient placés en cages individuelles. Ils recevaient leur nourriture tous les jours à heure fixe et par la même personne. Il s'agissait de nourriture standardisée, équilibrée, présentée sous forme de comprimés industriels. La boisson était donnée au rat dans « un biberon » comprenant un flacon de verre gradué; le bouchon qui fermait l'orifice était percé d'un trou laissant passer un tube de verre. Ce flacon était placé sur la cage, bouchon et tube vers le bas de telle sorte que le rat puisse venir boire par succion à l'extrémité du tube. Chaque cage était munie de deux biberons, un contenant de l'eau pure, un autre contenant l'alcool dilué à 5 %.

Il est nécessaire de préparer les biberons avec un liquide à température identique à celle de l'animalerie afin d'éviter les erreurs par perte au moment de la dilatation avec suppression à l'intérieur des flacons, ainsi que par l'attrait d'une boisson fraîche. L'animalerie est thermostatée à 24°.

#### **c) La mise en conditionnement**

Afin d'habituer nos rats à boire rapidement de l'alcool, nous avons essayé plusieurs modes de restriction alimentaire. Des séries de 10 rats chacune étaient soumises à un régime particulier qui avait pour but non seulement d'inciter les animaux à prendre l'alcool, mais aussi de faire durer cette consommation suffisamment longtemps pour que puisse se réaliser la deuxième partie des recherches.

Le premier groupe subissait une restriction calorique globale et pendant 25 jours, les rats ne recevaient que 5 g par jour d'aliment synthétique complet.

La consommation moyenne d'eau par animal passait de 40 ml par jour au début de l'expérience à 8 ml au 25<sup>e</sup> jour alors que la quantité d'eau alcoolisée à 5 % absorbée passait de 20 ml à plus de 40 ml dans les mêmes conditions (figure 1).

L'intérêt d'une telle méthode réside dans sa fidélité et dans les différences importantes créées entre les consommations d'eau et d'alcool. Toutefois, il est nécessaire de soumettre les rats à un régime très restrictif pendant une préperiode de 25 jours avant de commencer les essais pharmacologiques proprement dits. Les animaux sont fatigués et leur résistance organique est très amoindrie.

Aussi, nous inspirant des travaux de M<sup>me</sup> ASCHKENASY-LELU [12-13-14], avons-nous essayé de raccourcir la préperiode en donnant à nos rats dans un premier temps une ration de survie, c'est-à-dire suffisante pour maintenir leur poids stable mais insuffisante pour

les faire grossir, et en sélectionnant ainsi les animaux « buveurs » et « non buveurs ».

Ceci fait, un jeûne complet de 8 jours était institué et la quantité de boisson alcoolisée consommée augmentait alors que celle d'eau diminuait.

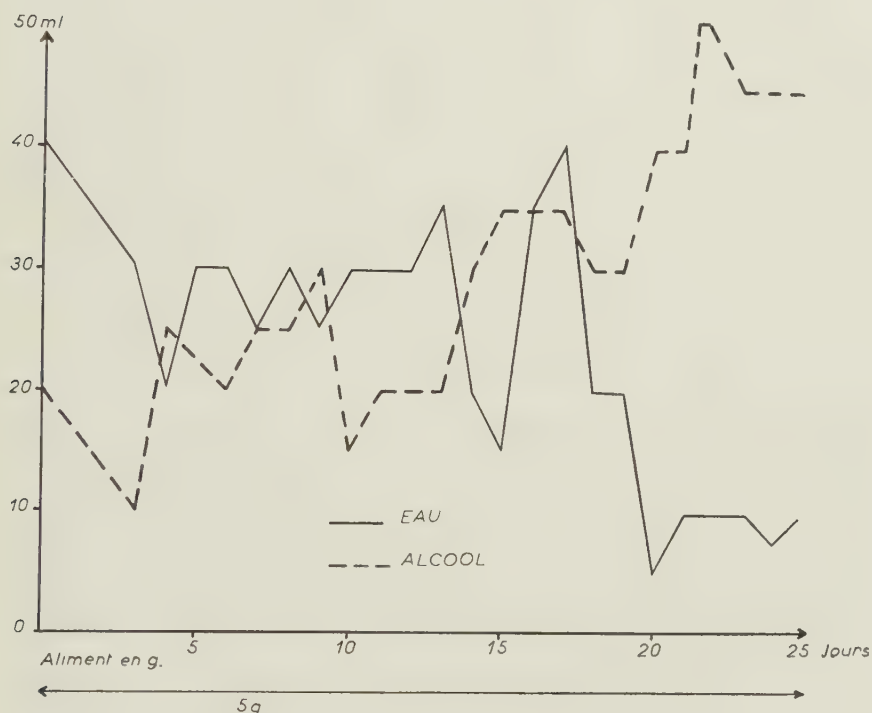


FIGURE 1. — Influence du régime sur les consommations

Puis les rats étaient ensuite nourris avec une ration identique à celle de la prépériode, c'est-à-dire avec une ration de survie d'environ 10 g par animal et par jour.

Nous avons observé les quantités de liquides absorbés pendant 34 jours. La consommation d'alcool reste élevée pendant 18 jours puis décroît alors que celle d'eau s'élève. Mais après 34 jours la quantité d'alcool consommé est encore double de celle d'eau (figure 2).

Une variante de la méthode précédente fut également étudiée. La prépériode était supprimée et d'emblée les rats étaient soumis à un jeûne complet de 4 jours. Puis la nourriture leur était fournie à raison de 10 g par jour et par animal.

Les quantités moyennes d'alcool absorbées étaient un peu inférieures à celles avalées lors de la précédente méthode, et la consom-

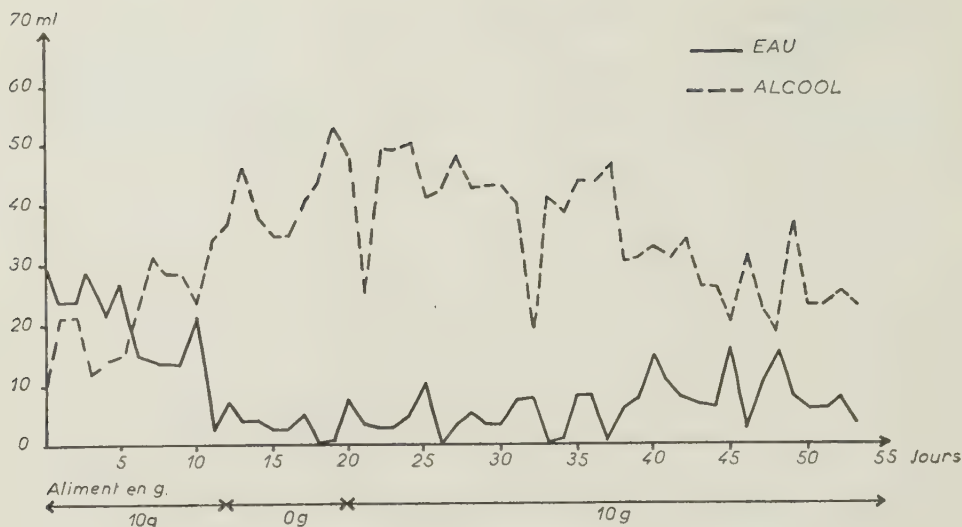


FIGURE 2. — Influence du régime sur les consommations

mation d'alcool était restée élevée à peu près le même temps, soit 17 jours. Toutefois, la diminution semblait ensuite plus rapide (figure 3).

Quoi qu'il en soit, par la suite ces deux dernières techniques ne nous ont pas donné satisfaction, car nos rats étaient d'autant plus sensibles aux produits « antialcool » qu'ils étaient plus carencés. L'alimentation type survie ne mettait pas les animaux en carence suffisante pour permettre aux sulfamides hypoglycémiantes d'induire une inversion des habitudes de boisson de façon régulière.

Aussi avons-nous utilisé une méthode intermédiaire entre l'utilisation de la carence prolongée et le jeûne temporaire.

Une préperiode de survie avec 10 g d'aliment composé par jour nous permettait de sélectionner les animaux buveurs. Puis nous soumettions les rats ainsi choisis à une carence de 8 jours, c'est-à-dire à une ration de 5 g par jour. L'épreuve se poursuivait ensuite sous régime également carencé, à 5 g par animal et par jour (figure 4).

La concentration de 5 % d'alcool en volume fut toujours utilisée au cours de nos expériences car elle était suffisante pour la deuxième partie des recherches et elle permettait de sélectionner un plus grand nombre d'animaux attirés par ce breuvage.

Il s'agit là d'une opinion personnelle qui nous a facilité la tâche mais le problème du choix entre breuvages alcooliques de concentrations variées fut étudié par MYERS [187-188] en particulier.

#### d) Le déconditionnement

Les rats étant habitués à boire la solution alcoolisée qui leur était proposée, nous avons pensé que si un produit était capable de

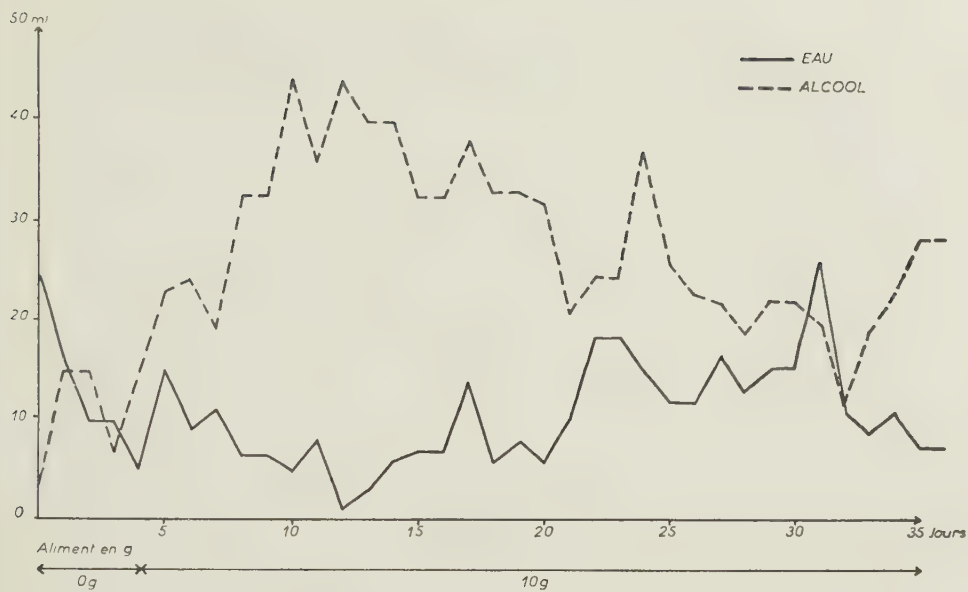


FIGURE 3. — Influence du régime sur les consommations

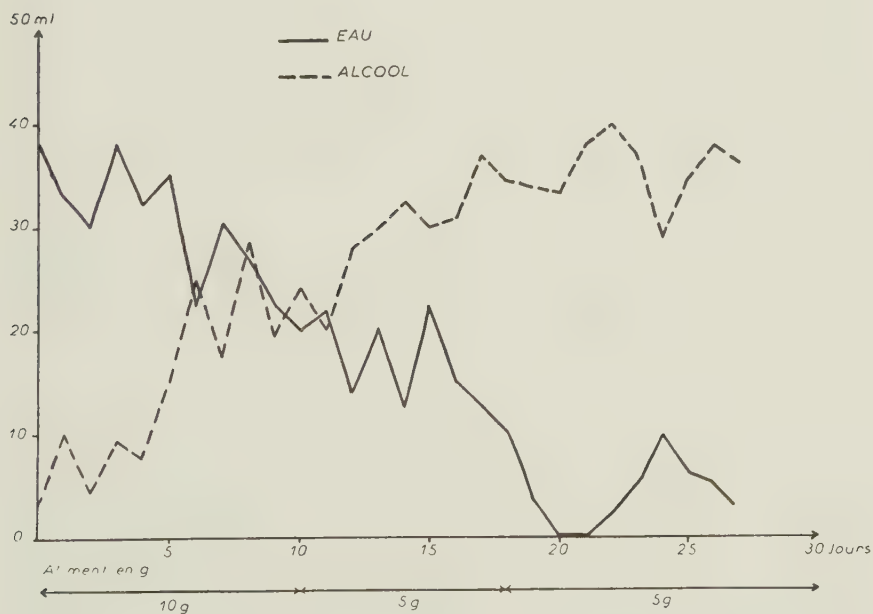


FIGURE 4. — Influence du régime sur les consommations

provoquer une quelconque réaction désagréable chez l'animal lorsque celui-ci absorbait de l'alcool, peut-être cet animal saurait-il faire le choix entre le liquide déclenchant le phénomène et celui qui n'entraînait rien, à savoir l'eau.

Dans notre recherche bibliographique, nous n'avons trouvé que peu de travaux concernant ce problème et nous ne citerons que celui de HARKNESS [84] qui se rapproche le plus de nos préoccupations et qui est en fait un rapport administratif réalisé pour la « Division of Pharmacology, food and drug administration Federal security-agency-Washington » et dont nous n'avons pu nous procurer le texte original.

Le détail de la technique fut donc étudié par tâtonnement et ses diverses modalités méritent d'être décrites.

### 1. *Les biberons*

Les animaux, ayant été placés comme on sait dans des cages individuelles, recevaient leur boisson au moyen de deux biberons identiques construits sur le principe précédemment décrit.

Dans l'un était contenue de l'eau pure, dans l'autre une solution d'alcool à 5 %.

La place respective de ces flacons était toujours identique afin de ne pas gêner l'animal dans son choix. A ce propos d'ailleurs, si la plupart des expérimentateurs inversent régulièrement biberon d'eau et biberon d'alcool pour apprécier la libre sélection d'alcool par le rat, GILLEPSIE [72] pense au contraire que cette inversion constitue un facteur « insoupçonné » d'erreur et il estime que la position respective des biberons a une importance considérable sur la consommation d'alcool. Aussi par souci de conserver au rat le maximum de chance de boire l'alcool, avons-nous laissé les biberons constamment à la même place.

### 2. *Nourriture*

Ainsi que nous l'avons exposé plus haut, au moment du déconditionnement, les animaux recevaient une ration de carence de 5 g par jour d'aliment équilibré.

### 3. *Les produits employés*

Ils étaient donnés à l'animal par gavage à l'aide d'une sonde souple endogastrique. Les quantités et les concentrations étaient choisies en fonction de l'effet désiré et de la tolérance propre de l'animal vis-à-vis de ses effets ou de sa toxicité. On tenait compte également de ce que chez le rat on ne peut mettre dans l'estomac que 1,5 ml environ pour rester dans des conditions physiologiques. Les produits étaient dilués à l'eau lorsqu'ils étaient solubles ou mis en suspension dans un soluté à 5 % de gomme arabique dans le cas contraire.

L'absorption digestive entraine en compte pour le calcul de la dose et pour éventuellement modifier le milieu de suspension. Chez le

rat, la faible alcalinité du grêle s'oppose en particulier à une bonne absorption des sulfamides et des doses fortes ont dû être prescrites.

#### 4. *La mesure*

Tous les jours les quantités d'eau et d'alcool absorbées étaient relevées et soigneusement notées pour chaque animal, pour qui une courbe de consommation était établie. Il était ainsi possible de se rendre compte, jour après jour, soit de l'inefficacité d'une substance à modifier les habitudes du rat, soit de l'hésitation de l'animal, soit enfin de l'inversion franche des consommations.

Pour considérer l'épreuve comme positive, il était nécessaire qu'au début, la quantité de boisson alcoolisée consommée soit au moins double de celle de l'eau et qu'à la fin, la consommation d'eau soit double de celle d'alcool dilué.

## RÉSULTATS

### a) **Contrôle de validité de l'épreuve à l'aide du disulfirame**

Afin de vérifier si notre technique permettait réellement de mettre en évidence un refus d'alcool par le rat, nous avons utilisé un produit connu pour provoquer avec lui des réactions désagréables, de même type clinique que celles produites par les sulfamides hypoglycémiantes que nous nous proposons d'étudier. Les animaux préparés étaient gavés tous les jours avec une suspension de disulfirame dans le soluté de gomme arabique à 5 %. La consommation d'alcool diminuait rapidement et tendait à devenir presque nulle, alors qu'à l'inverse, la consommation d'eau augmentait. Le détail des résultats est donné dans le tableau V.

### b) **Influence des principaux sulfamides hypoglycémiantes sur la consommation d'alcool du rat**

Nous avons soumis à cette même épreuve toute une série de sulfamides hypoglycémiantes :

- Chlorpropamide;
- Carbutamide;
- Tolbutamide;
- Phenbutamide;
- Métahexamide;
- SB1 ou m isomère de carbutamide;
- Glybuthiazol,

et nous rapportons leur influence sur la consommation de boisson alcoolisée du rat dans les tableaux VI, VII, VIII, IX, X, XI et XII.

De même qu'à notre test au disulfirame, nous avons indiqué pour chaque rat, la dose pour laquelle l'épreuve pouvait être consi-

dérée comme nettement positive, c'est-à-dire la quantité de produit ayant entraîné une baisse de la consommation de solution alcoolisée à 5 %, à la moitié de celle de l'eau. Lorsque nous n'obtenons pas une telle diminution, nous indiquons cette dose comme supérieure à la dose maxima que nous avons atteinte à la fin de l'épreuve.

Les résultats sont précisés par un système de codage, dont le détail est placé en légende en dessous des tableaux. Une courbe de chaque type est donnée à titre d'exemple afin de mieux matérialiser les éléments du code.

Si l'on tient compte, en ce qui concerne les doses, d'un rapport entre ces divers sulfamides basé sur l'activité hypoglycémiante, on s'aperçoit que sans conteste, c'est la phenbutamide qui est la plus apte à « dégoûter » le rat à boire de l'alcool, suivie de près pour cette action par la chlorpropamide, qui elle-même vient devant la tolbutamide. Pour les autres sulfamides, malgré l'utilisation de doses souvent considérables et très proches des doses toxiques, comme en particulier pour la métahexamide, nous n'avons jamais pu obtenir un effet net.

Seule la carbutamide, lorsqu'on considère la courbe des moyennes journalières, semble posséder une discrète action mais considérablement plus réduite que celle des autres sulfamides actifs.

### c) Influence de l'hypoglycémie

Nous avons voulu vérifier, si, bien qu'improbable étant donné qu'elle ne se produisait pas avec toutes les sulfonylurées, l'inversion de consommation n'était pas en rapport avec une hypoglycémie. Aussi avons-nous injecté à nos animaux, 0,2 U. I. d'insuline ordinaire, ce qui, rapporté au poids, correspondrait pour un homme de 60 kg à 50 U. I. environ. C'est une dose très faible chez le rat et pourtant nous avons pu obtenir deux séries d'animaux, une présentant des réactions franches d'hypoglycémie avec convulsions en particulier, l'autre réunissant ceux qui supportaient parfaitement le traitement comme c'est le cas d'ailleurs avec les sulfamides hypoglycémiantes.

Nous pensons que les réactions obtenues avec des doses aussi faibles pour l'espèce, alors que, habituellement il est nécessaire d'en employer de plus fortes, étaient dues à ce que nos animaux étaient en carence prolongée et supportaient moins bien l'insuline que des rats parfaitement nourris.

Quoi qu'il en soit les consommations individuelles ou moyennes n'ont été influencées en rien par l'insuline. La courbe obtenue pour chaque animal était de type 0.

### d) Conclusion

Classées par ordre d'activité décroissante, nous avons pu observer au cours de nos expériences visant à créer un dégoût pour une solution

TABLEAU V. — Modification des consommations d'eau et d'alcool  
sous l'influence du disulfirame

| Rat n°             | 1  | 2  | 3  | 4   | 5  | 6  | 7  | 8  | 9  | 10   |
|--------------------|----|----|----|-----|----|----|----|----|----|------|
| Dose mg/kg . . . . | 15 | 15 | 15 | 7,5 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15   |
| Résultat . . . . . | 3  | 2  | 3  | 3   | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | mort |

TABLEAU VI. — Modification des consommations d'eau et d'alcool  
sous l'influence de la chlorpropamide

| Rat n°         | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7     | 8     | 9     | 10    |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-------|-------|-------|
| Dose mg/kg . . | 400 | 400 | 500 | 500 | 400 | 300 | 1 000 | 1 000 | 1 000 | 1 000 |
| Résultat . . . | 3   | 3   | 2   | 3   | 3   | 2   | 2     | 2     | 3     | 2     |

Dose pour laquelle a été obtenue une inversion stable des consommations, telle que la quantité d'eau absorbée soit le double de la quantité de solution d'alcool à 5 %.

*Résultats (Légende)*

- 0 — Consommation d'alcool restant élevée.
- 1 — Consommation d'alcool s'égalisant avec celle d'eau.
- 2 — Consommation d'alcool devenant inférieure de moitié à celle d'eau.
- 3 — Consommation d'alcool devenant nulle.

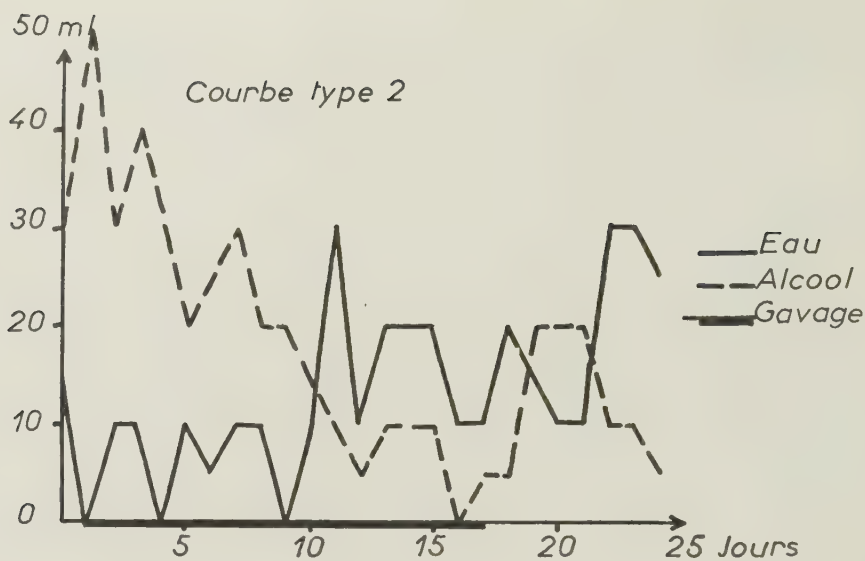


FIGURE 5.

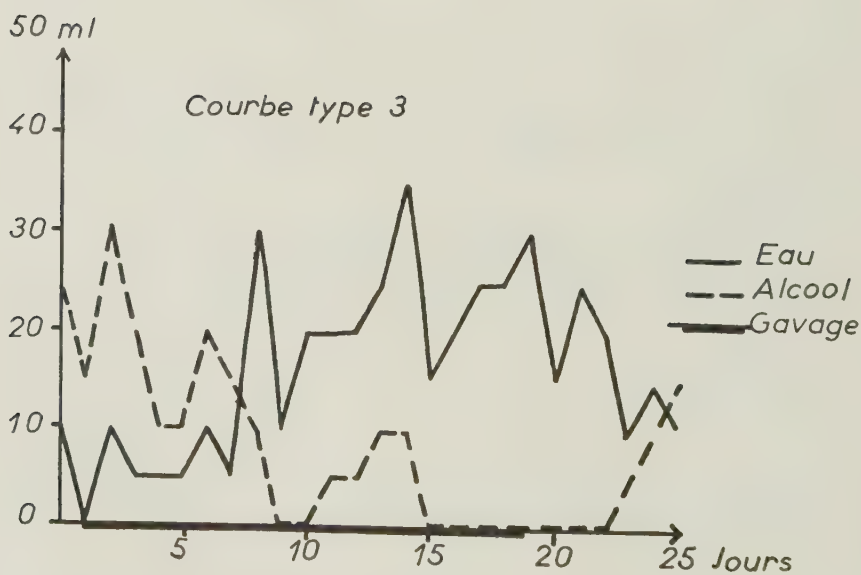


FIGURE 6.

TABLEAU VII. — Modification des consommations d'eau et d'alcool  
sous l'influence de la carbutamide

| Rat n°       | 1      | 2      | 3      | 4      | 5      | 6      | 7      | 8      | 9      | 10    |
|--------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
| Dose mg/kg.  | >3 000 | >2 000 | >2 000 | >2 000 | >3 000 | >3 000 | >2 000 | >2 000 | >3 000 | 2 000 |
| Résultat . . | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 2     |

TABLEAU VIII. — Modification des consommations d'eau et d'alcool  
sous l'influence de la tolbutamide

| Rat n°       | 1     | 2   | 3     | 4   | 5     | 6   | 7     | 8      | 9      | 10    |
|--------------|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|--------|--------|-------|
| Dose mg/kg.  | 1 200 | 800 | 2 000 | 800 | 1 200 | 800 | 2 000 | >4 000 | >4 000 | 1 200 |
| Résultat . . | 3     | 3   | 2     | 3   | 2     | 2   | 2     | 0      | 1      | 2     |

Dose pour laquelle a été obtenue une inversion stable des consommations, telle que la quantité d'eau absorbée soit le double de la quantité de solution d'alcool à 5 %.

*Résultats (Légende)*

- 0 — Consommation d'alcool restant élevée.
- 1 — Consommation d'alcool s'égalisant avec cel led'eau.
- 2 — Consommation d'alcool devenant inférieure de moitié à celle d'eau.
- 3 — Consommation d'alcool devenant nulle.

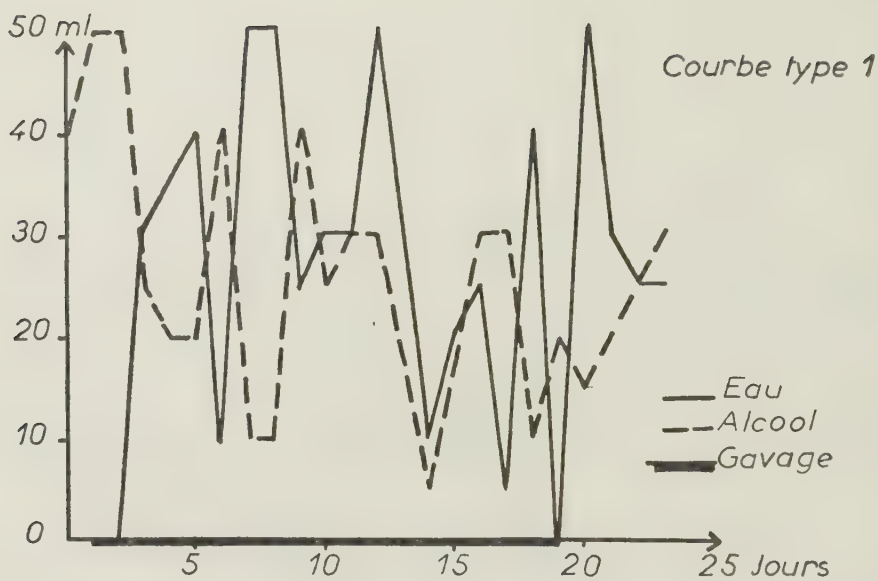


FIGURE 7.

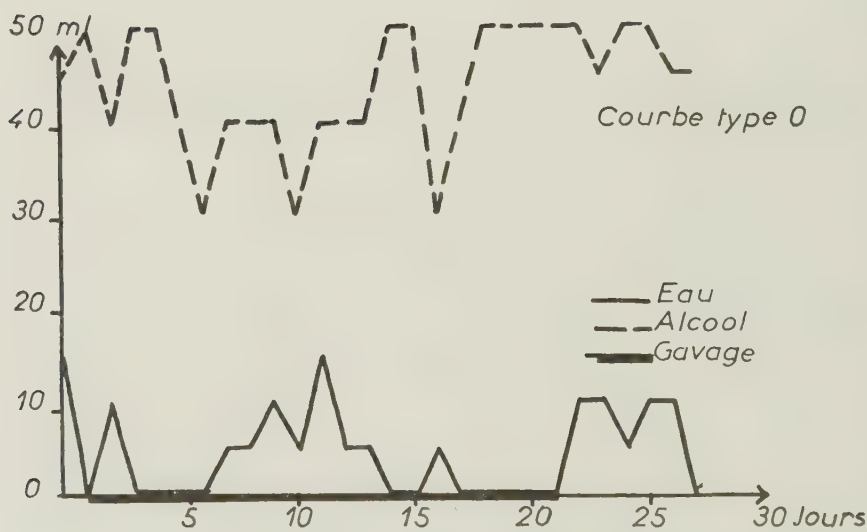


FIGURE 8.

TABLEAU IX. — Modification des consommations d'eau et d'alcool sous l'influence de la phenbutamide

| Rat n°              | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   | 8   | 9   | 10  |
|---------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Dose mg/kg. . . . . | 200 | 200 | 200 | 300 | 200 | 200 | 400 | 400 | 400 | 400 |
| Résultat . . . . .  | 3   | 3   | 3   | 3   | 3   | 3   | 3   | 3   | 3   | 3   |

TABLEAU X. — Modification des consommations d'eau et d'alcool sous l'influence de la métahexamide

| Rat n°             | 1     | 2   | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9     | 10    |
|--------------------|-------|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Dose mg/kg . . .   | > 600 | 80  | > 600 | > 600 | > 600 | > 600 | > 600 | > 600 | > 600 | > 600 |
| Résultat . . . . . | 0     | 1-2 | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     |

Dose pour laquelle a été obtenue une inversion stable des consommations, telle que la quantité d'eau absorbée soit le double de la quantité de solution d'alcool à 5 %.

Résultats (Légende)

- 0 — Consommation d'alcool restant élevée.
- 1 — Consommation d'alcool s'égalisant avec celle d'eau.
- 2 — Consommation d'alcool devenant inférieure de moitié à celle d'eau.
- 3 — Consommation d'alcool devenant nulle.

TABLEAU XI. — Modification des consommations d'eau et d'alcool  
sous l'influence de la SB1

| Rat n°       | 1      | 2      | 3      | 4      | 5      | 6      | 7      | 8      | 9      | 10     |
|--------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Dose mg/kg . | >1 500 | >1 500 | >1 500 | >1 500 | >1 500 | >1 500 | >1 500 | >1 500 | >1 500 | >1 500 |
| Résultat . . | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      |

TABLEAU XII. — Modification des consommations d'eau et d'alcool  
sous l'influence du glybuthiazol

| Rat n°       | 1    | 2      | 3      | 4      | 5      | 6      | 7      | 8      | 9      | 10   |
|--------------|------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|------|
| Dose mg/kg . | >500 | >1 000 | >1 000 | >1 000 | >1 000 | >1 000 | >1 000 | >1 000 | >1 000 | >500 |
| Résultat . . | 0    | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0    |

Dose pour laquelle a été obtenue une inversion stable des consommations, telle que la quantité d'eau absorbée soit le double de la quantité de solution d'alcool à 5 %.

Résultats (Légende)

- 0 — Consommation d'alcool restant élevée.
- 1 — Consommation d'alcool s'égalisant avec celle d'eau.
- 2 — Consommation d'alcool devenant inférieure de moitié à celle d'eau.
- 3 — Consommation d'alcool devenant nulle.

d'alcool à 5 % chez le rat, que la phenbutamide, la chlorpropamide et la tolbutamide étaient douées d'une telle action.

Nous n'avons pu retrouver une activité semblable pour la carbutamide, la métahexamide, le glybuthiazol, la SB1, (N1-3 amino-benzène sulfonyl) N2-n-butylurée.

Ce refus du rat de boire des boissons alcoolisées sous l'influence des premiers produits est identique à celui obtenu par action du disulfirame mais est moins rapidement observé avec les sulfamides. Le dégoût pour l'alcool dilué n'est pas en relation avec l'hypoglycémie puisque des animaux soumis à l'insuline n'en présentent pas. Le régime carencé en favorise l'apparition.

Les sulfamides antidiabétiques ainsi catalogués en ce qui concerne leur pouvoir « antialcool », nous avons recherché si les réactions qu'ils étaient susceptibles de provoquer, s'apparentaient dans leurs effets pharmacodynamiques, à ceux engendrés par le disulfirame ainsi que nous l'avions observé en clinique. Il était nécessaire, pour mener à bien ce programme, de disposer d'une technique d'étude explorant la pression artérielle, le rythme et l'amplitude ventilatoire, la fréquence cardiaque, la vasodilatation périphérique.

Pour les trois premiers éléments, pression, respiration et rythme, c'est chez le cobaye que nous les avons tout d'abord explorés, malheureusement sans succès. Il semble d'une part que cet animal soit peu sensible au disulfirame et d'autre part qu'il supporte mal une injection intrajugulaire d'alcool à des concentrations suffisantes.

Aussi est-ce au lapin qu'en définitive nous avons eu recours en suivant partiellement une technique décrite par PERMAN [200].



## B. ÉTUDE DES RÉACTIONS PHARMACODYNAMIQUES CHEZ LE LAPIN

### MESURE DES VARIATIONS DE RESPIRATION, DE PRESSION ARTÉRIELLE, DE FRÉQUENCE CARDIAQUE

#### a) Préparation de l'animal

Un lapin pesant 3 à 4 kg est placé sur une table de contention. Par la veine marginale de l'oreille, une anesthésie avec 1,25 g par kg d'éthyluréthane est appliquée. L'animal dort rapidement et la profondeur du sommeil est attestée par l'hypotonie (chute spontanée des oreilles et de la queue) et par l'absence de réflexe cornéen.

La veine saphène interne est dénudée à la patte et un trocart y est introduit. Ce temps a pour but de procurer une voie facile d'injection pendant l'expérience.

Le lapin est ensuite placé sur le dos, le cou maintenu en hyperextension. Après rasage de cette région, une incision médiane ouvre la peau, du cartilage thyroïde à la zone sus-sternale. Les muscles sont réclinés et la trachée est saisie sur un fil. La section transversale permet d'introduire une canule de verre et de réaliser par cette trachéotomie, une respiration facile.

La carotide est ensuite isolée soigneusement sur une assez grande longueur afin de ne pas risquer de la perforer lors de l'introduction de la canule spéciale, dont l'extrémité pointue ne doit pas entrer en contact avec la pince de clampage. Après ligature en aval et clampage en amont, cette canule en T est introduite dans la carotide par une extrémité et raccordée au manomètre de Ludwig à l'autre. La branche verticale du T, formée également de verre, sert au rinçage et au remplissage de la canule; elle est prolongée par un tube de caoutchouc que l'on peut obturer.

Ainsi mise en place par voie rétrograde, cette canule remplie de sérum physiologique hépariné, reliée au manomètre, sert de pièce intermédiaire entre la carotide et l'appareillage et le clamp peut être levé. Aucune coagulation gênante ne se produit d'autant plus que l'animal est à ce moment hépariné par voie saphène avec 1 ml d'héparine de la solution commerciale, soit 250 mg.

L'enregistrement des valeurs de pression est réalisé grâce au manomètre de Ludwig, composé d'un tube en V contenant du mercure

et dont une branche est reliée à la canule par une tubulure remplie de sérum physiologique hépariné et l'autre laissée à la pression atmosphérique. Au niveau supérieur du mercure de cette branche, est disposé un flotteur surmonté d'une tige fine solidaire d'une plume inscrite.

Les variations de pression intra-carotidienne sont transmises au travers des diverses pièces intermédiaires remplies de liquide à la plume d'enregistrement. La transmission s'effectue donc sans amortissement.

L'étude de la respiration se fait classiquement à l'aide d'une capsule de Marey et d'un récepteur de pression situé autour du thorax du lapin, à sa partie inférieure. Nous avons toutefois utilisé comme récepteur, un petit accordéon plastique, jouet d'enfant, aménagé pour la circonstance avec soudure d'une tubulure en polyéthylène. L'amplitude et la sensibilité de la respiration se traduit de façon beaucoup plus nette qu'avec le tambour habituel.

Enfin aux quatre pattes de l'animal étaient enfoncées de petites aiguilles hypodermiques qui servaient d'électrodes pour l'enregistrement de l'électrocardiogramme.

## **b) Protocole d'expérience**

Tous les animaux, prétraités ou non étaient anesthésiés ainsi qu'il a été indiqué ci-dessus. La pression artérielle, la respiration, le rythme cardiaque étaient enregistrés jusqu'à stabilisation suffisante, puis on injectait par voie saphène 2,5 ml par kg d'une solution physiologique héparinée renfermant par ml 1,74 mM d'alcool.

La durée de l'injection était calculée pour correspondre à l'introduction de 8 ml de solution en deux minutes. En définitive on injectait 0,2 g par kg d'éthanol dilué en deux minutes.

L'enregistrement était poursuivi pendant une heure à une heure trente après cette injection.

## **c) Résultats**

### **1. Lapins préparés au disulfirame**

Ainsi que pour nos rats, nous avons voulu utiliser d'abord un produit certainement efficace et c'est le disulfirame que nous avons choisi. La technique de préparation fut celle de PERMAN [200].

Par gavage, les lapins recevaient un gramme de disulfirame en suspension dans du soluté de gomme arabique, deux jours consécutifs. Le troisième, l'expérience avait lieu, soit un peu moins de 24 h après le précédent gavage. L'anesthésie, l'injection d'alcool étaient réalisées comme nous l'avons indiqué.

Dès la fin de l'introduction de la solution alcoolique, la fréquence du rythme respiratoire et son amplitude augmentaient de façon nette, en même temps que s'amorçait une baisse tensionnelle qui

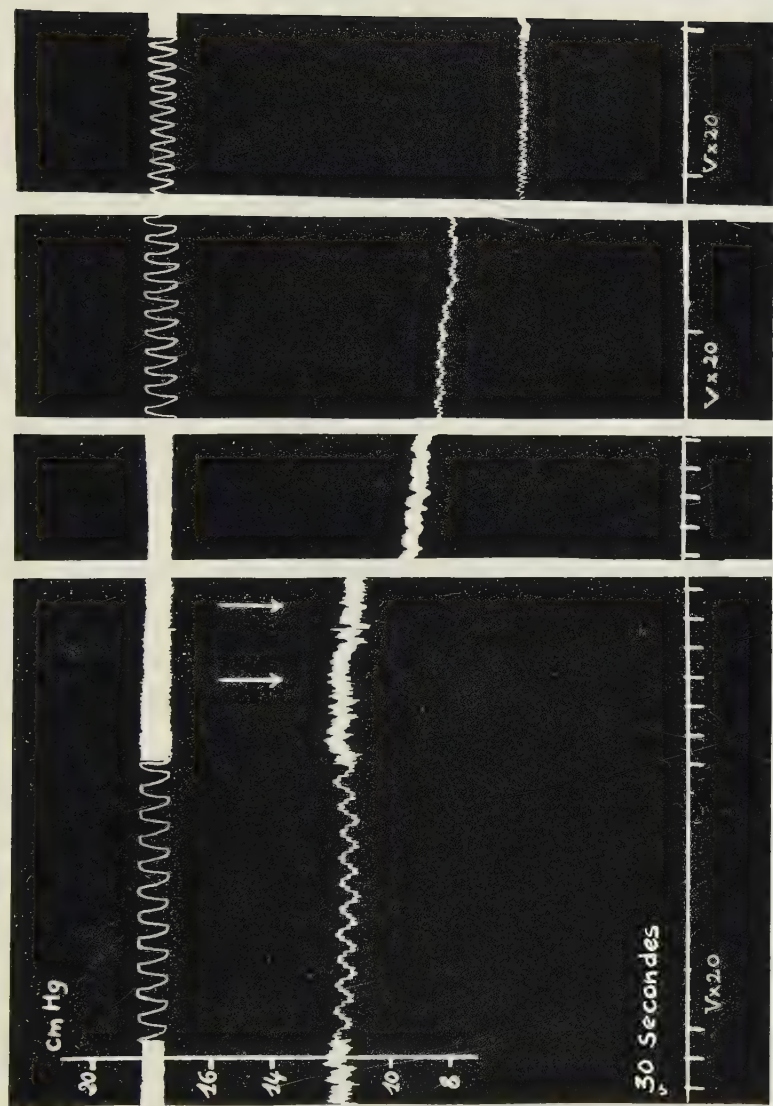
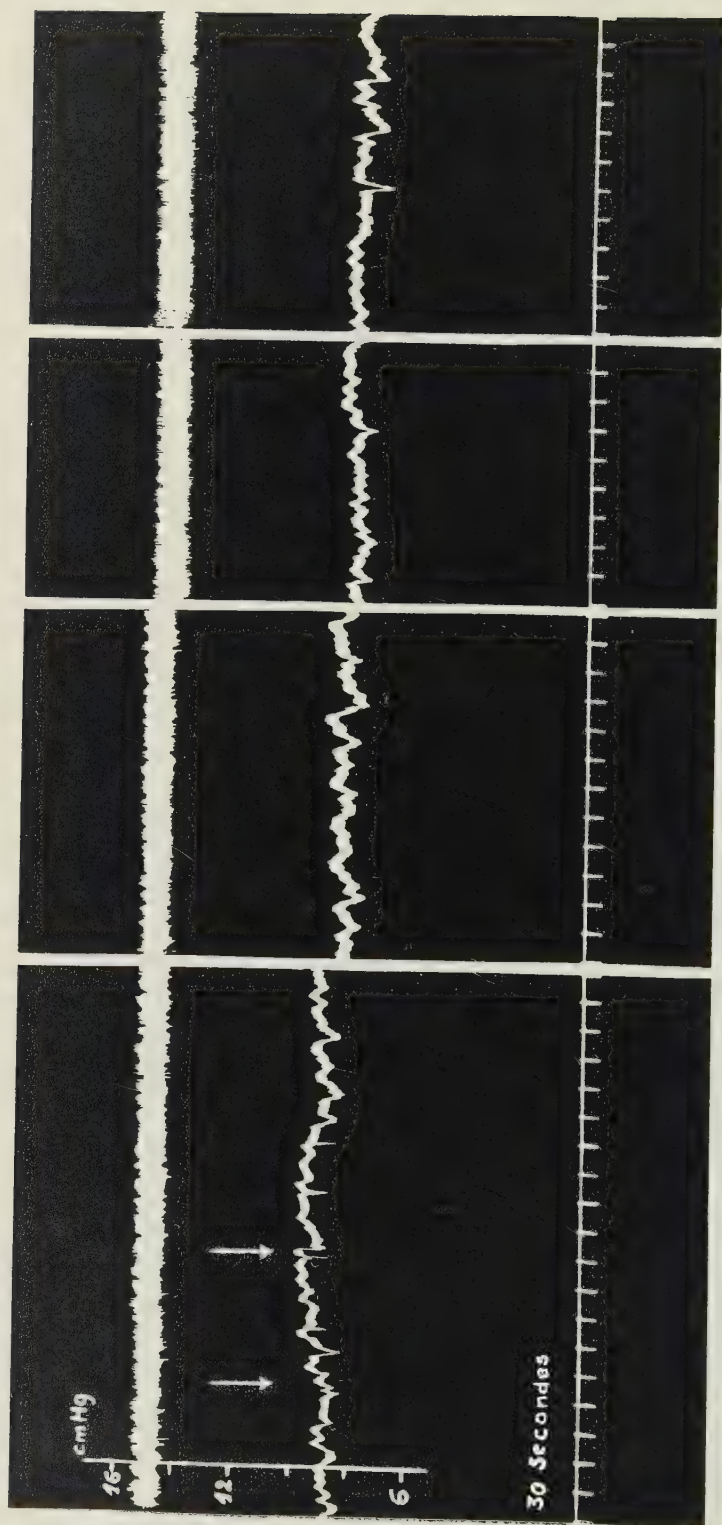


FIGURE 9. — Lapin préparé au disulfirame  
 Anesthésié à l'éthyluréthane — Injection d'alcool (entre les flèches)  
 Tracé supérieur : Pneumogramme respiratoire  
 Tracé moyen : Pression artérielle carotidienne  
 Tracé inférieur : Temps par 30 secondes  
 Entre les flèches : Injection d'alcool.



60' après l'injection d'alcool

35'

19'

FIGURE 10. — Lapin non préparé par le disulfirame  
Anesthésié à l'éthyluréthane — Injection d'alcool (entre les flèches)  
Tracé supérieur : Pneumogramme respiratoire  
Tracé moyen : Pression artérielle carotidienne  
Tracé inférieur : Temps par 30 secondes  
Entre les flèches : Injection d'alcool.

s'étalait sur plus de trente minutes et qui atteignait 50 % de la valeur initiale (figure 9). La fréquence cardiaque était peu modifiée.

## 2. *Lapins non préparés par le disulfirame et subissant seulement l'anesthésie et l'injection d'alcool*

Afin de déterminer les effets pharmacodynamiques dus à l'alcool et ceux dus au disulfirame, des lapins témoins ont été utilisés, chez lesquels seules l'anesthésie et l'injection d'alcool étaient réalisées.

L'expérience était menée comme précédemment et après injection intraveineuse d'éthyluréthane, une injection de solution alcoolique était faite par la saphène interne.

Pendant l'injection, souvent une légère hypertension était observée ce qui ne s'est jamais produit au cours de nos essais avec le disulfirame. Puis la fréquence et l'amplitude respiratoire augmentaient de la même façon qu'avec l'Antabuse et la tension artérielle amorçait une chute progressive. La différence essentielle et fondamentale entre l'injection d'alcool chez le lapin non préparé et chez le lapin préparé est que chez le premier la baisse de pression artérielle est très faible et ne dépasse en aucun cas 10 % de la valeur initiale alors que chez le second cette baisse atteint 50 %. La fréquence cardiaque n'est pas modifiée (figure 10).

## 3. *Influence de l'anesthésique*

Partant d'idées que nous exposerons lors de la discussion du mécanisme d'action des divers produits antialcool, nous avons recherché si l'éthyluréthane ne pouvait pas être responsable de la légère chute de tension observée au cours de nos essais. Des lapins non préparés ont été soumis aux mêmes injections intraveineuses de solution alcoolisée mais après une anesthésie soit au chloralose, soit au mébubarbital.

### *Anesthésie au chloralose*

Le produit était fraîchement préparé en faisant dissoudre à chaud, 0,1 g de chloralose dans 10 ml de sérum physiologique.

L'injection était pratiquée tiède à raison de 10 ml de solution par kg de poids corporel dans la veine marginale de l'oreille.

Il est beaucoup plus long et plus difficile qu'avec l'éthyluréthane d'obtenir le sommeil et des convulsions par hyperexcitabilité médullaire surviennent souvent si on augmente un peu la quantité injectée pour gagner du temps. Parfois également, des troubles respiratoires nécessitent une respiration assistée.

L'injection d'alcool chez des lapins ainsi préparés n'entraîne pas de modification tensionnelle. La fréquence et l'amplitude respiratoire sont très difficiles à apprécier en raison des mouvements souvent convulsifs et de l'installation d'une pompe à respiration artificielle.

### *Anesthésie au mébubarbital*

Nous avons pratiqué une anesthésie par mébubarbital sur d'autres lapins avant de réaliser l'injection d'alcool aux taux précédents. Nous nous sommes servis du soluté injectable du commerce et avons utilisé la dose de 30 mg par kg de poids corporel.

Le sommeil est obtenu rapidement, un peu moins qu'avec l'éthyluréthane. Aucun phénomène secondaire ne perturbe les examens et ici également, on observe une hyperventilation, mais en aucun cas ne se produit de chute de la pression artérielle (figure 11).

#### *4. Lapins préparés à la chlorpropamide et à la phenbutamide*

Afin de réaliser nos mesures sur des lapins ayant reçu 1 000 mg par kg de chlorpropamide ou 600 mg par kg de phenbutamide pour être certain d'avoir une concentration corporelle efficace, et ne pouvant la réaliser d'emblée en raison des dangers d'hypoglycémie, nous avons donné à nos lapins des doses journalières progressives allant de 100 mg par kg et par jour à 1 000 mg pendant une période de 8 jours pour la chlorpropamide et de 100 mg à 600 mg pour la phenbutamide. Le 9<sup>e</sup> jour, un peu moins de 24 h après le dernier gavage nous pratiquons l'injection intraveineuse d'alcool ainsi que précédemment.

Ici encore, on observe l'augmentation de l'amplitude et de la fréquence respiratoire, une baisse tensionnelle assez importante allant jusqu'à 30 % de la valeur initiale (figure 12). La fréquence cardiaque, le tracé électrocardiographique ne sont pas modifiés.

#### *5. Lapins préparés à la métahexamide*

Recevant également pendant 8 jours de la métahexamide à des doses progressives de 60 mg à 600 mg par kg et par jour, les lapins après injection de la solution d'alcool présentaient les mêmes troubles respiratoires mais la tension artérielle restait absolument stable, comme pour les animaux témoins.

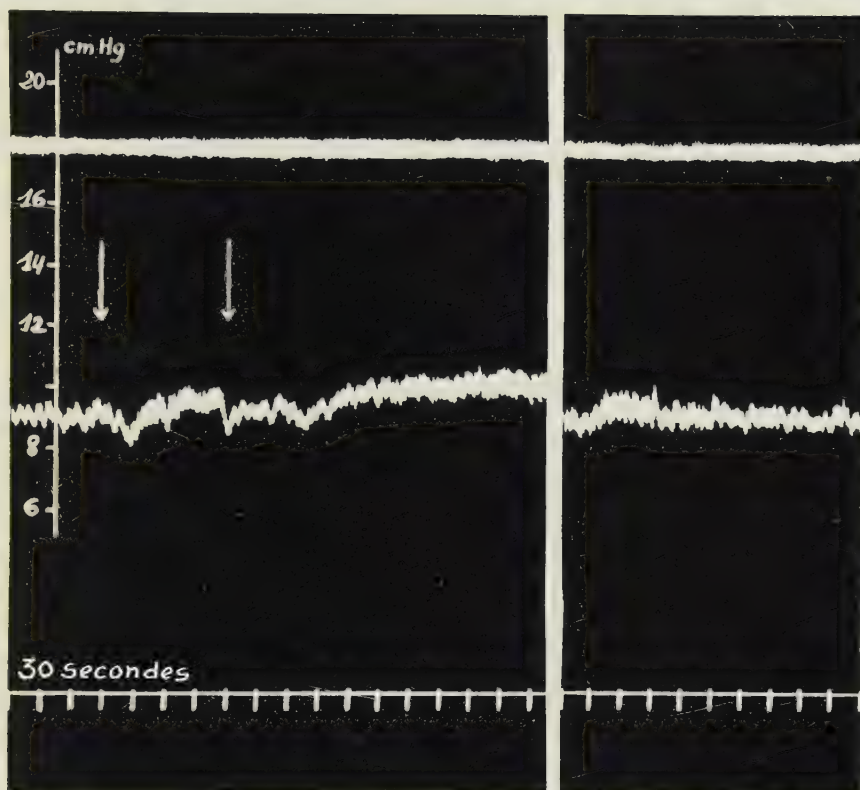
### **d) Conclusions**

A partir des observations que nous venons de faire on peut conclure :

— que l'alcool dilué, injecté par voie intraveineuse chez un lapin anesthésié soit à l'éthyluréthane, soit au mébubarbital, entraîne une polypnée avec augmentation de l'amplitude respiratoire;

— que les lapins préparés par gavage avec disulfirame, anesthésiés et recevant une injection d'alcool réagissent de la même manière quant aux modifications respiratoires, mais présentent de plus une baisse notable de la pression artérielle;

— que dans les mêmes conditions mais avec une préparation par chlorpropamide ou phenbutamide on observe, quoique à un degré moindre, les mêmes réactions;



24'

après l'injection d'alcool

FIGURE 11. — Lapin non préparé  
 Anesthésié au mébubarbital — Injection d'alcool (entre les flèches)  
 Tracé supérieur : Pneumogramme respiratoire  
 Tracé moyen : Pression artérielle carotidienne  
 Tracé inférieur : Temps par 30 secondes  
 Entre les flèches : Injection d'alcool.

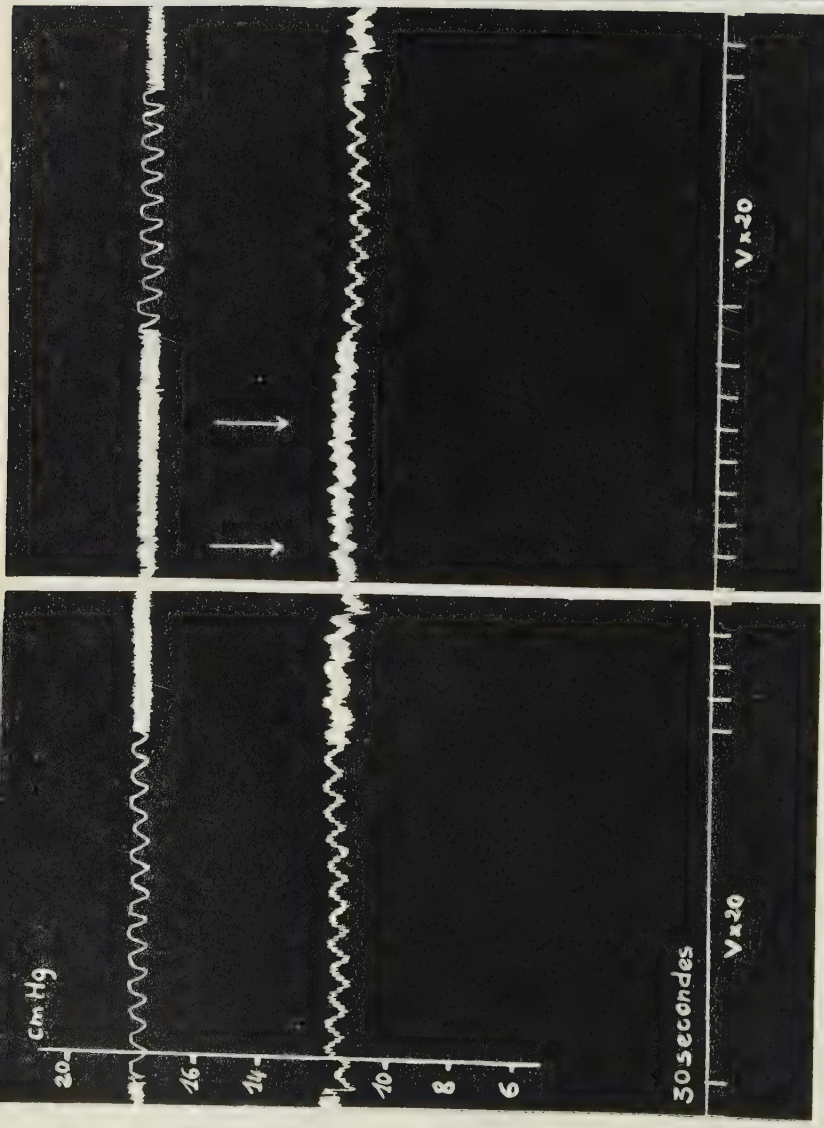
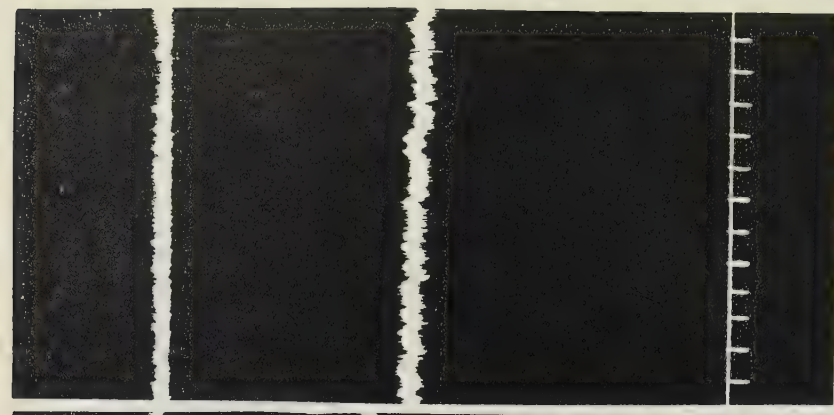


FIGURE 12. — Lapin préparé à la phenbutamide  
 Anesthésié à l'éthyluréthane — Injection d'alcool (entre les flèches)  
 Tracé supérieur : Pneumogramme respiratoire  
 Tracé moyen : Pression artérielle carotidienne  
 Tracé inférieur : Temps par 30 secondes  
 Entre les flèches : Injection d'alcool.

25'

après l'injection d'alcool



— que la préparation par métahexamide ne donne pas plus de réactions que chez les animaux témoins;

— que l'éthyluréthane favorise l'hypotension après injection d'alcool dilué intraveineux mais à un degré bien moindre qu'après préparation par disulfirame ou chlorpropamide.

Le mébubarbital, le chloralose sont dépourvus d'une telle action.

En définitive, les deux sulfamides hypoglycémiants qui s'étaient montrés les plus capables de provoquer un « dégoût » des boissons alcoolisées chez les rats ont, comme le disulfirame, le pouvoir d'induire une hypotension franche chez le lapin après injection d'alcool.

En revanche, un des sulfamides sans action sur les rats n'a pu chez le lapin reproduire la même chute de pression sanguine.

Les effets produits par le disulfirame, et par les sulfamides anti-diabétiques actifs dans le sens de nos recherches, ont donc une certaine identité d'action. Seule l'intensité des phénomènes en fonction des doses employées est différente.

Nous avons cherché alors à déterminer si un de ces produits entraînait une vasodilatation artérielle qui serait à l'origine du phénomène hypotenseur.

Pour cela nous avons utilisé l'hémoréflexotomie continue selon une technique mise au point par MAGNIN, DRUTEL et LAMARCHE [159].

## UTILISATION DE L'HÉMORÉFLECTOMÉTRIE CONTINUE SUR L'OREILLE DU LAPIN

### a) Principes généraux

Cette méthode a pour but de rechercher l'action vasomotrice d'une substance chez un animal intact.

C'est ici l'hémoréflexomètre de BRINCKMAN destiné à l'étude de l'oxymétrie continue qui a été utilisé. Cet appareil est de maniement commode et présente l'avantage sur les autres types d'hémoréflexomètres, de fonctionner sans système chauffant.

Son principe de fonctionnement est basé sur la loi de BEER-LAMBERT, selon laquelle l'absorption d'une lumière monochromatique à travers une solution ne dépend que de la quantité de molécules dissoutes rencontrées par le rayon lumineux.

On détermine un coefficient d'extinction qui traduit la densité optique du milieu par unité d'épaisseur.

Le rapport entre le nombre de molécules et la puissance absorbée n'est pas une fonction linéaire et quand le nombre de molécules croît arithmétiquement, la puissance absorbée croît géométriquement selon une fonction exponentielle.

Quoi qu'il en soit et pour ne pas nous étendre trop sur des considérations purement théoriques, on peut comprendre que lorsqu'on mesure l'énergie lumineuse transmise à l'aide d'une cellule photo-

électrique, le courant débité par la cellule est proportionnel à l'énergie reçue.

Dans le cas du sang, la loi de BEER-LAMBERT peut s'appliquer et le faisceau rétrodiffusé par les hématies qui jouent le rôle de miroir, est conditionné par trois facteurs :

- l'absorption tégumentaire;
- la variation de coloration du sang selon le degré d'oxygénation;
- les variations de la vasomotricité.

En mesure comparative, seuls les deux derniers facteurs sont importants. On peut avec le matériel utilisé les apprécier séparément et étudier la vasomotricité seule en employant uniquement les rayonnements monochromatiques vert ou proche infra-rouge qui ne sont sensibles qu'à la quantité de sang circulant.

## b) Technique d'étude

L'appareil est mis en route environ trente minutes avant toute mesure et son intensité réglée au voisinage de 140 mA.

Le galvanomètre est étalonné par détermination de la position moyenne du spot sur l'échelle en partant des positions extrêmes obtenues par références de la cellule à des disques colorés d'étalonnage.

L'animal, ici le lapin, n'est pas anesthésié ou l'est très légèrement par injection intrapéritonéale de 0,5 g d'éthyluréthane par kg afin d'éviter toute agitation pendant les mesures. A la surface épilée d'une oreille, étalée à plat sur un support fixe, on place l'œil de mesure.

On attend alors que le galvanomètre se fixe sur sa position de repos. Toute vasodilatation se traduira par une plus grande arrivée d'hématies et l'absorption augmentant, la rétrodiffusion diminuera et le spot du galvanomètre se dirigera vers la négativité à partir de la position d'équilibre. A l'inverse toute vasoconstriction le déplacera vers la positivité.

On peut tracer une courbe des variations du spot en millimètres en fonction du temps. Elle reflète très exactement les variations vasomotrices au niveau du territoire considéré.

### *Préparation des animaux*

Pour chacun des produits, la préparation a été identique à celle que nous avons utilisée lors des mesures de leurs actions pharmacodynamiques sur le lapin. Nous prions le lecteur de bien vouloir se reporter chapitre II, B, c, § 1 et 4. Les mesures pour des raisons techniques ont toutefois été réalisées ici quelques heures seulement après le dernier gavage.

## c) Résultats

### *1. Après préparation par disulfirame sans anesthésie*

Les quatre lapins soumis aux mesures et non anesthésiés ont présenté une déviation du spot correspondant à une vasodilatation

pendant les 15 à 30 premières minutes, puis l'index lumineux est revenu sensiblement à sa position d'équilibre après ce temps, parfois après avoir reflété une courte période de vasoconstriction.

Un lapin légèrement anesthésié a fait une vasodilatation plus intense dont le maximum a été atteint en 15 minutes et qui subsistait encore après 50 minutes (figure 13). Nous nous sommes alors posés le problème de l'action propre de l'éthyluréthane déjà soulevé lors des recherches sur la pression artérielle.

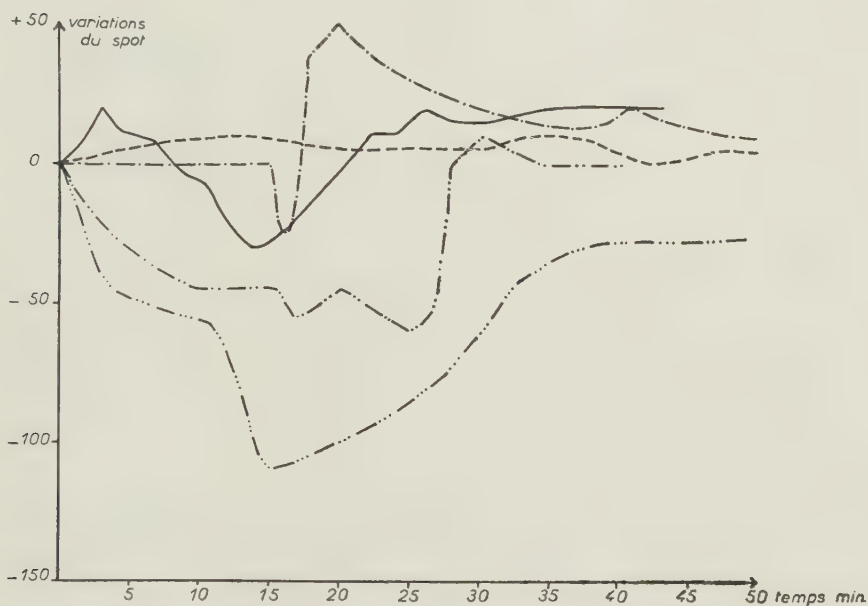


FIGURE 13. — Lapins non anesthésiés antabusés

## 2. Influence de l'anesthésie. Animaux témoins

Les lapins témoins non préparés et non anesthésiés, recevant l'injection intraveineuse de la solution alcoolique ne présentent pas de modifications significatives en dehors d'une très discrète vasoconstriction.

Les lapins anesthésiés ont souvent réagi par une vasodilatation, toutefois beaucoup moins franche qu'avec l'Antabuse (figure 14).

## 3. Après préparation par disulfirame et anesthésie complète

Les mêmes réactions que celles obtenues après disulfirame et sans anesthésie ont été notées, mais elles avaient ici une intensité beaucoup plus importante (figure 15).

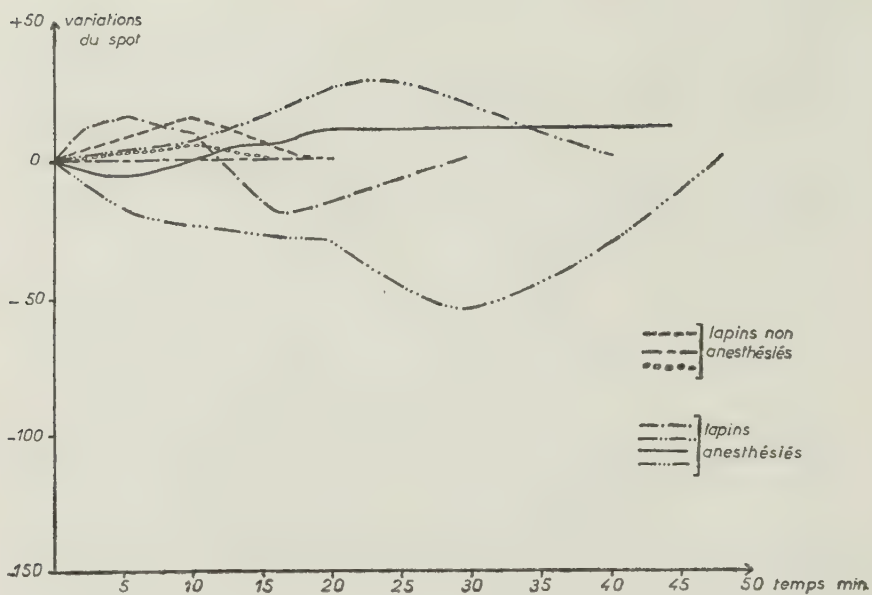


FIGURE 14. — Lapins témoins

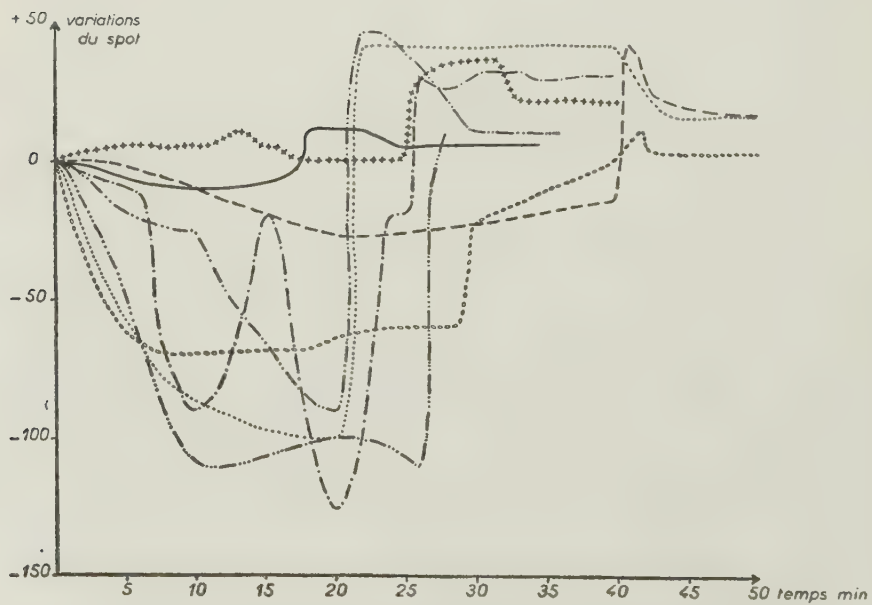


FIGURE 15. — Lapins anesthésiés antabusés

#### 4. Comparaison des résultats

On remarque sur le graphique ci-après l'absence d'activité importante de l'injection de solution d'alcool sur les animaux non préparés, la vasodilatation moyenne chez ceux préparés par disulfirame et non anesthésiés et la vasodilatation intense chez les animaux préparés et anesthésiés (figure 16).

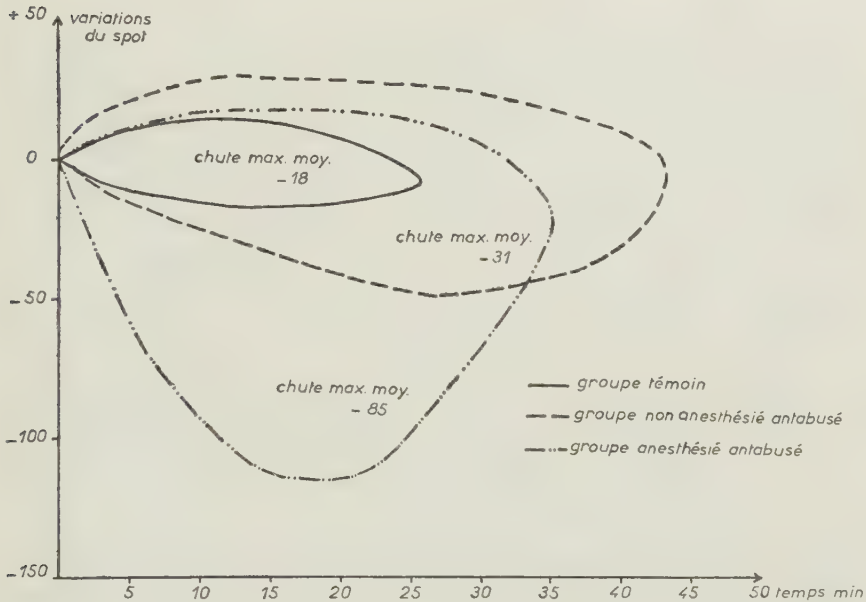


FIGURE 16. — Aires de projection des points

#### 5. Après préparation avec chlorpropamide et avec phenbutamide

Les lapins préparés par ces deux sulfamides n'ont pas présenté une vasodilatation aussi franche que ceux traités par le disulfirame. Une discrète déviation du spot dans le sens d'une vasodilatation était notée de façon inconstante.

#### 6. Interprétation des résultats

Dans le territoire de l'oreille du lapin, l'injection d'alcool après préparation au disulfirame entraîne une vasodilatation importante d'assez courte durée. Elle est accentuée par l'anesthésie à l'éthyluréthane.

La préparation par chlorpropamide et phenbutamide reproduit le même phénomène mais de façon moins franche et plus inconstante.

## C. CONCLUSIONS

Nos recherches expérimentales nous ont permis de trouver, sous l'influence des sulfamides hypoglycémiantes, des réactions animales qui s'apparentent aux effets produits chez l'homme par ces mêmes médicaments. Nous avons pu provoquer notamment un « dégoût » des boissons alcoolisées chez le rat, une hypotension notable et une vasodilatation chez le lapin soumis à une injection d'alcool dilué intra-veineux. Ces réactions sont identiques dans leur manifestation à celles que provoque le disulfirame, au degré d'intensité près.

Le mode d'anesthésie joue un rôle important et l'éthyluréthane accentue les phénomènes observés et peut même les provoquer, seul, sous l'influence de l'injection d'alcool.

Toutefois, tous les sulfamides antidiabétiques ne se comportent pas de manière identique et si la phenbutamide, la chlorpropamide, la tolbutamide possèdent nettement des propriétés « antialcool » les autres n'en ont que peu cliniquement et aucune n'a été trouvée lors de nos recherches expérimentales.

Les techniques de déconditionnement du rat à boire de l'alcool, l'étude des modifications pharmacodynamiques produites chez le lapin par ces sulfamides, sont des procédés capables de « tester » ces corps et de savoir s'ils posséderont cet effet vasomoteur qui, dans leur mode habituel d'utilisation, constitue un effet secondaire inutile et parfois dangereux.

Ces techniques constituent aussi un moyen intéressant de reproduire à volonté les effets des substances antialcool et d'en permettre ainsi une étude plus aisée.

## DISCUSSION

### INTRODUCTION

L'observation clinique nous a montré que chez 16 % de nos malades diabétiques traités par chlorpropamide, survenait dans des conditions particulières un syndrome vasomoteur, généralement post-prandial, nécessitant dans la majorité des cas pour se manifester, l'absorption d'alcool. Ce syndrome n'était pas lié à la nature de l'affection en cause puisqu'on pouvait le retrouver volontairement chez des éthyliques à qui il avait servi de cure de déconditionnement. Dans le cadre même du diabète, la nature héréditaire de la maladie, l'ancienneté de son apparition, ne jouaient aucun rôle.

Ces données cliniques ont été élargies par une expérimentation afin d'apprécier le potentiel vasomoteur d'une série de sulfamides hypoglycémisants et d'essayer de déterminer leur mode d'action.

La première partie de ce programme a été réalisée en utilisant le refus par le rat de boire de l'alcool sous l'influence de ces drogues et en vérifiant la validité de la méthode au moyen du disulfirame. La deuxième partie a été menée à bien chez le lapin par des méthodes physiologiques classiques, et les divers fonctionnement organiques intéressés dans la réaction ont pu être appréciés : rythme cardiaque, fréquence respiratoire, tension artérielle, vasodilatation périphérique. Il a été ainsi possible de démontrer que tous les sulfamides hypoglycémisants n'étaient pas susceptibles de produire le phénomène à des doses inférieures aux doses toxiques et que seuls, certains d'entre eux pouvaient le faire à des doses thérapeutiques. Il ne faut pas perdre de vue que chez le rat, le peu d'alcalinité du milieu intestinal rend l'absorption sulfamidée beaucoup moins importante que chez l'homme, aussi n'est-il pas justifié de comparer les doses animales et humaines uniquement en fonction du poids.

Cette action chez l'animal se superpose assez exactement à celle de l'homme puisqu'on retrouve la polypnée, la chute tensionnelle, la vasodilatation, l'absence de signes électriques cardiaques graves. Partant de ces faits, est-il possible d'avoir une idée du mode d'action de ces antidiabétiques oraux qui, à quelques détails d'exception, se comportent cliniquement comme des agents antialcool?

Le rôle prépondérant de l'alcool nous oblige avant tout à en rappeler dans ses grandes lignes le métabolisme et à envisager si les sulfamides

antidiabétiques peuvent avoir sur lui quelque influence. Puis, il sera nécessaire de connaître les autres produits ayant des effets identiques et d'en apprécier si possible le mode d'action.

Enfin nous essaierons de savoir quel est le produit ou la fraction de substance qui agit, comment elle le fait et par quel mécanisme.

Il resterait à préciser si une action ainsi définie a les propriétés nécessaires en elle-même pour provoquer directement les troubles, ou bien si elle intervient par l'intermédiaire de modifications apportées à la production, à la dégradation ou au fonctionnement de médiateurs chimiques, physiologiques tels l'acéthylcholine, la sérotonine ou autres.

Ce problème qui est plutôt du domaine de la physiologie générale, dépasse le cadre de ce travail et ne sera que soulevé ici à titre d'hypothèse.

## LE MÉTABOLISME DE L'ALCOOL

(106-32-278-90-70-245-160-56-126-6-93-260-235)

Classiquement, on admet que l'alcool, donné par voie orale est absorbé entièrement par le tube digestif. La rapidité de cette absorption est variable suivant l'individu considéré, mais l'on sait que certains aliments, tels les protéines et les graisses, sont capables de la retarder considérablement.

Une fois l'alcool arrivé dans le sang, il subit sa transformation métabolique après s'être distribué dans l'ensemble de l'organisme.

Son taux de disparition, donc de distribution, suit l'équation de WIDMARK :  $A = p \times c \times r$  où A représente la quantité total d'alcool de l'organisme, p le poids du corps, c la concentration d'alcool en mg par gramme de sang et r la proportion du corps dans lequel l'alcool est distribué : fixe pour un individu, elle est d'environ  $67 \% \pm 20 \%$ .

Toujours classiquement, le taux de disparition de l'alcool du sang serait une fonction linéaire ne dépendant que de la quantité initiale d'alcool absorbé ou mieux de la concentration sanguine initiale que l'on pourrait apprécier par le facteur bêta de WIDMARCK représentant le nombre de mg d'alcool disparaissant de chaque gramme de sang par minute. Toutefois de nombreux auteurs ne sont pas d'accord et certains estiment que le mode de disparition de l'alcool varie selon la concentration de départ ou selon l'espèce animale.

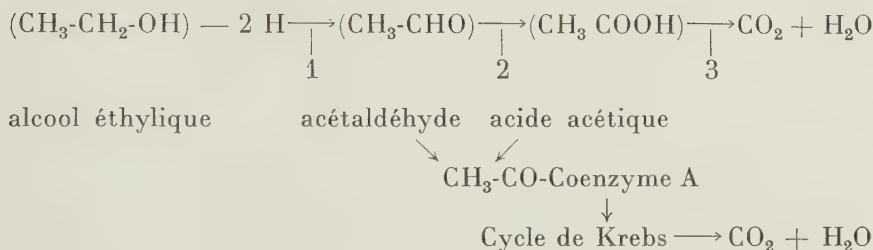
### 1. Organes participant au métabolisme de l'alcool

C'est le foie qui est l'organe le plus actif dans la dégradation de l'alcool. Des coupes de foie ou des broyats de cet organe peuvent, *in vitro*, l'oxyder. Des foies isolés, en survie artificielle, perfusés avec du sang contenant de l'alcool, sont capables de le faire disparaître à un taux proche de celui existant dans l'organisme entier.

Les muscles sont également capables jusqu'à un certain point de réaliser une telle oxydation ainsi que probablement le rein. Le cerveau, qui réagit vis-à-vis de l'alcool de façon complexe, ne joue pratiquement aucun rôle dans son métabolisme. La rate, les testicules, le tractus intestinal ne semblent y prendre aucune part.

## 2. Les étapes intermédiaires [246-120-251-153-117-29]

On peut schématiser les étapes de la dégradation de l'alcool de la manière suivante. L'alcool éthylique est transformé en acétaldéhyde qui est lui-même la source d'acide acétique ou d'acétyl-coenzyme A. L'acide acétique peut se transformer soit directement en gaz carbonique et en eau, ou passer par l'intermédiaire du coenzyme A, du cholestérol et des acides gras, et du cycle citrique pour aboutir également à la formation de gaz carbonique et d'eau mais après avoir dégagé de l'énergie utilisable. Le problème de la valeur nutritive de l'alcool est encore très controversé.



On peut ainsi définir trois étapes essentielles du métabolisme de l'alcool, chacune sous la dépendance de tout un système enzymatique plus ou moins spécifique.

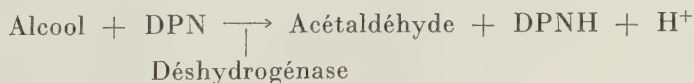
*Première étape :* Transformation de l'alcool éthylique en acétaldéhyde.

Elle est liée à deux processus diastasiques essentiels.

— Une déshydrogénation par l'alcool-déshydrogénase.

— Une réaction avec le peroxyde d'hydrogène grâce à une catalase.

La première, la déshydrogénation est réalisée par le transfert de l'hydrogène de l'alcool à l'acide nicotinique contenu dans le diphosphopyridine nucléotide ou DPN suivant la réaction schématisée.



L'enzyme, la déshydrogénase, a comme propriété d'être liée directement au DPN ou au DPNH par combinaison entre le groupe pyridine du coenzyme et quelque groupe sulfhydryle de la molécule de déshydrogénase.

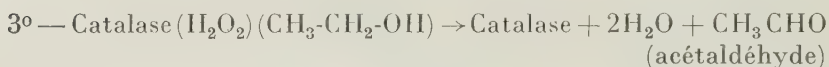
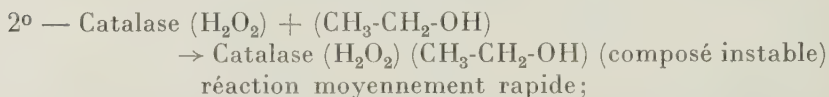
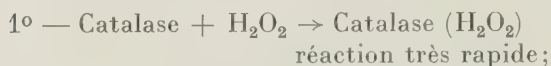
Cet enzyme n'est pas absolument spécifique de l'alcool éthylique et peut permettre l'oxydation d'autres alcools (propylique, amylique, butylique) et catalyse la transformation de la vitamine A.

La déshydrogénation peut également se réaliser sous l'influence d'un autre accepteur d'hydrogène, l'acide pyruvique et la réaction qui se produit est la suivante :



Dans ce cas il y a production secondaire d'acide lactique.

La seconde, beaucoup moins importante *in vivo*, est la réaction catalasique. Elle peut se traduire de la façon figurée ci-dessous :



Ici encore tous les alcools peuvent réagir de cette manière, mais à des taux différents. L'acétaldéhyde est capable d'accélérer cette réaction et un cycle d'accélération constante, du moins au début, peut se réaliser.

*Deuxième étape : Transformation de l'acétaldéhyde.*

Cette transformation va conduire à la formation d'acétyl-coenzyme A. Le passage par l'acide acétique est actuellement controversé mais on ne sait pas exactement comment on parvient à ce coenzyme A. On connaît six enzymes au moins capables *in vivo* d'utiliser l'acétaldéhyde comme substrat.

Ce sont : — l'aldolase;

— la glycéraldéhyde 3 phosphate déshydrogénase;

— la carboxylase;

— la xanthine oxydase;

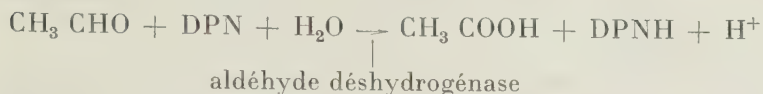
— l'aldéhyde oxydase;

— l'aldéhyde déshydrogénase.

La difficulté principale est de savoir lesquels sont réellement actifs *in vivo*. On peut les subdiviser en deux groupes :

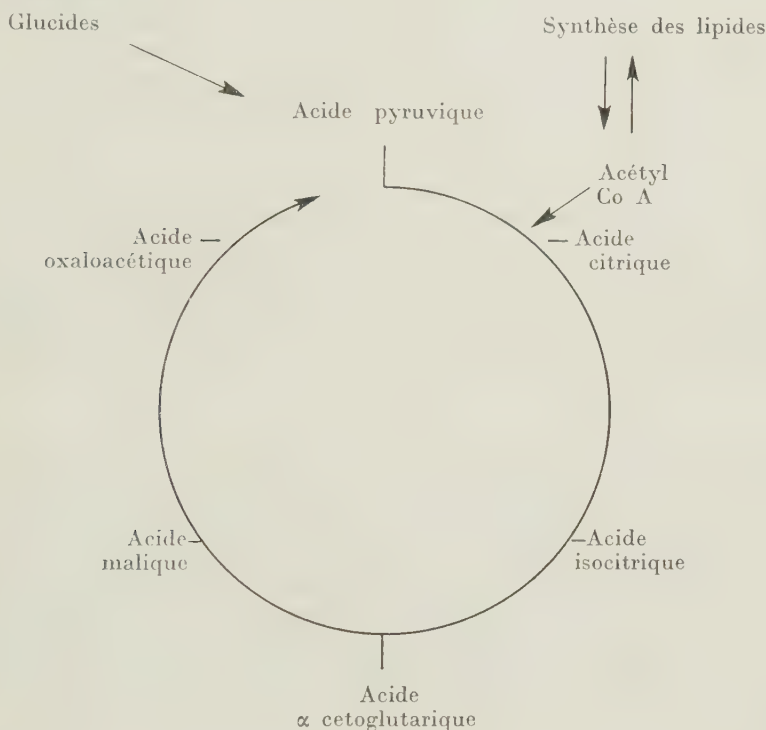
a) *Les flavoprotéines* dans lesquelles la riboflavine est le groupe actif qui accepte l'hydrogène pour le transférer sur des oxygènes libres en formant des peroxydases.

b) *Les déshydrogénases qui catalysent la réaction de la manière suivante :*



*Troisième étape : Utilisation de l'acétyl-coenzyme A*

Ce coenzyme est métabolisé dans le cycle de l'acide citrique pour fournir, en définitive, du gaz carbonique et de l'eau après avoir libéré de l'énergie.



Si l'alcool est métabolisé essentiellement en coenzyme A, ce dernier devient le point d'intersection pour la destruction à la fois des alcools et des acides gras. Dans ce cas, l'acide oxaloacétique doit être remplacé en plus grande quantité pour se combiner avec de plus grandes quantités de coenzyme A et former le citrate.

C'est peut-être ce qui explique l'augmentation du métabolisme des hydrates de carbone au cours du métabolisme de l'alcool afin de prévenir la cétose liée à cette réaction.

### 3. Particularités de métabolisme de l'alcool

Il est intéressant de noter qu'en ce qui concerne les deux premières étapes de la dégradation de l'alcool, il y a une différence fondamentale

entre la première et la deuxième. En effet le taux initial d'alcool dans le sang n'influence pas ou peu la rapidité de sa dégradation en acétaldéhyde, tandis que la quantité de ce deuxième produit présente au départ, influe de façon nette sur sa propre transformation.

Il résulte de cette différence que le taux de dégradation de l'alcool étant fixe et celui de l'acétaldéhyde pouvant être accéléré, la disparition de l'acétaldéhyde est beaucoup plus rapide que celle de l'alcool.

Ces faits sont en contradiction avec les hypothèses qui voudraient que les phénomènes secondaires provoqués par l'alcool soient en relation avec l'augmentation de la quantité d'acétaldéhyde dans le sang, d'autant plus que si l'on administre ce corps pendant le métabolisme de l'alcool, ce dernier n'est pas influencé.

Une autre remarque qui pourra éclaircir un point obscur de la technique est que la diète complète ou le jeûne protéique, diminuent le taux d'oxydation de l'alcool par disparition ou diminution de l'alcool déshydrogénase.

On s'explique ainsi pourquoi les rats blancs, non soumis à une diète mais buvant des boissons alcoolisées, ne réagissaient pas au gavage par des sulfamides hypoglycémiants habituellement actifs : la déshydrogénase étant présente en quantité suffisante, l'alcool disparaissait beaucoup plus rapidement que chez les animaux soumis au régime restrictif.

#### 4. Alcool et métabolisme hydrocarboné [106-30-118-28-69-129-260]

Les sulfamides hypoglycémiants, dont nous étudions le comportement, sont des composés chimiques agissant à un certain niveau sur le métabolisme hydrocarboné. Aussi est-il intéressant d'envisager sous un autre angle, quels sont les points d'interférence des deux cycles de dégradation, celui des sucres et celui de l'alcool. Malheureusement, cet aspect du problème a été très discuté et est encore assez peu connu. On peut toutefois retenir quelques faits qui semblent certains.

##### a) *Influence des sucres sur le métabolisme de l'alcool*

Dans un organisme possédant des réserves suffisantes d'hydrates de carbone, l'administration d'une charge supplémentaire de ces produits est sans influence sur le taux de dégradation de l'alcool qui, dans ce cas, est absolument indépendant du taux de sucre sanguin.

Voulant s'en servir comme d'un artifice d'étude, de nombreux auteurs ont recherché l'influence de l'insuline. Les résultats sont absolument divergents et si certains notent une action favorisante de ce produit sur la dégradation de l'alcool, d'autres n'ont trouvé aucune efficacité. Il se pourrait, selon les observations de WIDMARCK, que ces contradictions apparentes soient dues aux différences métaboliques des animaux considérés. Les animaux à faible métabolisme

alcoolique réagiraient bien à l'insuline et ceux à fort métabolisme ne réagiraient pas.

L'action de l'insuline pourrait donc, dans certains cas, accélérer la dégradation de l'alcool. Le mécanisme de cette action est encore incertain. Il s'agit peut-être simplement d'une mise en disponibilité d'une plus forte quantité de glucose utilisable directement.

Les diabétiques quant à eux semblent toutefois avoir la même capacité de métaboliser l'alcool que les autres sujets bien que *in vitro*, la pancréatectomie sans traitement substitutif amène une diminution des 5/6 environ de cette capacité.

De l'ensemble de ces découvertes bien fragmentaires, il paraît se dégager une certaine concordance quantitative entre les métabolismes glucidique et alcoolique.

#### b) *Influence de l'alcool éthylique sur le métabolisme du glucose*

Cette rubrique sera brève car à l'inverse de ce qui a été observé précédemment, l'alcool ne paraît avoir aucune influence sur le sucre sanguin, qu'il se trouve à un taux normal ou trop élevé.

Toutefois on a affirmé que l'absorption prolongée d'alcool pouvait empêcher la formation de glycogène dans le foie. Il s'agit là de circonstances chroniques particulières qui n'ont que peu de rapport avec les dégradations habituelles d'un organisme à tissus sains.

#### c) *Conclusions*

Bien qu'il semble y avoir une évolution quantitative parallèle entre les métabolismes du sucre et de l'alcool, les diverses expérimentations laissent penser qu'il n'y a aucune connection précise entre eux. Bien plus il est improbable que la dégradation des hydrates de carbone soit réalisée par les mêmes systèmes enzymatiques que ceux qui président à la transformation de l'alcool et qu'elle procède pour sa régulation du même complexe hormonal.

Le mécanisme d'action « alcool-sulfamides hypoglycémiant » ne paraît donc pas devoir être recherché au niveau des points de rencontre des deux métabolismes.

### 5. **Modifications électrolytiques lors du métabolisme de l'alcool** [10-11-22-23]

Les variations du taux des électrolytes sont assez différentes suivant que le taux d'alcool sanguin initial est élevé ou non. De toute façon se produit une polyurie probablement par inhibition de l'effet de l'hormone antidiurétique ainsi qu'un syndrome de déshydratation, cellulaire dans les premières heures, extra-cellulaire ensuite.

Ces perturbations hydroélectrolytiques ont été invoquées pour expliquer les réactions vasomotrices. Nous le verrons en détail plus loin.

## 6. Influence de certains facteurs sur le taux de dégradation de l'alcool

Certains corps sont susceptibles d'accélérer la dégradation de l'alcool. Il s'agit en particulier des acides pyruvique et oxaloacétique dans certaines circonstances, de la dl alanine et de l' $\alpha$  dinitro-phénol [106], du levulose [245]. D'autres produits, qui auraient pu être envisagés comme théoriquement actifs, sont dénués en ce domaine de toute propriété. C'est le cas des acides gras essentiels, de la lecithine, des principales vitamines [56-160], de l'ATP, du DPN, du cytochrome C, de la lactoflavine, de l'acide ascorbique, de la vitamine B<sub>12</sub>, des acides glutamique, cetoglutarique, phosphoglycérique [245].

Enfin une autre catégorie comprend les facteurs qui au contraire freinent la dégradation.

Les uns, de nature variée, allant des résidus de la distillation des fruits à pépin à la chlorpromazine [247-275], n'ont pas de répercussion extérieure visible.

D'autres au contraire, en modifiant ce métabolisme, créent des désordres organiques désagréables que l'on peut observer. Il s'agit du vaste groupe des substances dites « antialcool » ou à « action Antabuse » dont les effets sont en grande partie comparables à ceux des sulfamides hypoglycémiantes que nous étudions. C'est pourquoi nous pensons qu'il est justifié de leur ménager une courte étude qui pourra servir de point de comparaison pour nos recherches.

## LES DIVERSES SUBSTANCES « ANTIALCOOL »

### 1. Généralités

Depuis le début du siècle, on connaît des substances qui, lorsqu'elles sont absorbées en présence de faibles quantités d'alcool, provoquent des réactions désagréables à type de nausées, bouffées de chaleur vasomotrice. C'est ainsi qu'on connaissait le « mal rouge » dans l'industrie des engrais chimiques dès 1914 et qu'en 1937, dans l'industrie de la vulcanisation du caoutchouc on eut à s'occuper d'incidents de ce type chez des ouvriers manipulant des solvants dans lesquels se trouvait du disulfirame [148-152-200]. Toutefois, c'est à HALD et JACOBSEN en 1948 que revint le mérite d'avoir fait entrer ce composé dans la thérapeutique pour réaliser des cures de désintoxication alcoolique.

Depuis cette date, de façon fortuite ou délibérée de très nombreux produits ont été découverts comme capables de provoquer des incon vénients identiques. Nous ne ferons que citer les principaux d'entre eux.

Le premier corps découvert fut un engrais, la cyanamide calcique, commercialisée actuellement aux États-Unis sous le nom de Temposil [240] et dont nous ne citerons qu'une référence parmi de très nombreux ouvrages consacrés à ce corps.

Mais on n'avait pas attendu « l'Antabuse » en 1945 pour tenter

des cures de désintoxication et DAIRE, dans sa thèse en 1940 [44], HAZARD et CHEYMOL en 1942 [85], étudient une série de produits parmi lesquels un nous a spécialement intéressé, le sulfocyanate sur lequel nous aurons l'occasion de revenir.

Toutefois ce dernier composé ne provoquait qu'un dégoût profond pour toute boisson alcoolisée, mais n'entraînait aucune réaction vasomotrice. De même caractère d'activité, à type de dégoût isolé, ont été signalés un composé antidiabétique non sulfamidé : la phénéthylbiguanide [150-151] et une nouvelle drogue dont le composé actif est l'acide flavaspidique [231]. Parmi les médicaments capables d'entraîner des symptômes identiques à ceux que nous avons observé avec les sulfamides hypoglycémiants, les dérivés du pyramidon tiennent une large place et en particulier la butazolidine à l'amidopyrine [135-177-27-149]. L'isoniazide [149], la furaltadone et la furazolidone dérivés nitrofurones [125], la N-butyraldoxime [148] ont également cette propriété. L'hydrate de chloral a été cité [214]. BOYD [25] a soumis à une étude systématique 71 produits divers, vitamines, agents sympathomimétiques ou para-sympathomimétiques, sulfamides et autres. En dehors de ceux évoqués ci-dessus et de la tolazolidine hydrochloride il n'en trouve aucun autre et en particulier, ni la sulfanilamide ni d'autres sulfamides antibactériens comme la sulfacétamide, la sulfadimidine, la sulfamérazine, n'ont de propriétés identiques.

Dans un autre plan de recherche, COPPER [41], LIST et REITH [152], WIER [279], étudient soigneusement un champignon, « *Coprinus atramentarius* » doué du même pouvoir et VANET [263] qui en fait une étude historique, P. ROYER et collaborateurs [225-226], CLARK [38] le charbon animal. C'est toutefois le disulfirame ou Antabuse qui a été le plus étudié, ainsi que ses dérivés, afin d'essayer d'en tirer des corrélations activité-structure [49-81-154]. Nous allons envisager succinctement les divers points de la réaction Antabuse-alcool et les conclusions des études comparées des différents composés. Il est en effet raisonnable de penser que des manifestations cliniques aussi semblables que celles provoquées par le disulfirame et les sulfamides hypoglycémiants en particulier doivent avoir, sinon une identité dans leur mécanisme de production, du moins des corrélations étroites.

## 2. Mécanisme d'action de l'« Antabuse »

Dès les premières années d'utilisation clinique de l'Antabuse, on s'est efforcé d'en découvrir le mode d'action et d'emblée on a cru l'avoir trouvé dans une inhibition enzymatique au niveau de l'acétaldéhyde déshydrogénase avec blocage de l'oxydation de l'acétaldéhyde et accumulation sanguine de ce métabolite de l'alcool [35-264-98-105-79-78-138-123-104].

Cependant, nous l'avons dit dans l'étude sur le métabolisme de l'alcool, 6 enzymes présents dans l'organisme sont capables d'utiliser l'acétaldéhyde comme substrat. Aussi, faudrait-il que l'Antabuse soit

capable d'inhiber ou de diminuer fortement l'activité de ces enzymes. Seuls quelques-uns d'entre eux ont été examinés.

KJELDGAARD [123] confirme l'inhibition de l'aldéhyde déshydrogénase. Selon GRAHAM [75] cet enzyme aurait pour l'Antabuse une affinité 350 fois plus forte que pour l'acétaldéhyde et 50 fois plus importante que pour le glutathion.

NOWINSKI et EWING [192] reprenant sur le pigeon les recherches qu'avait menées WESTERFELD, sans nier l'inhibition par le disulfirame de la xanthine oxydase, pense que l'absence de cet enzyme chez cet animal et l'augmentation importante de l'acétaldéhyde sous l'influence de la drogue obligent à rejeter tout rôle important de cette diastase.

Bien des études ont confirmé, sans doute possible, l'augmentation anormale du taux d'acétaldéhyde sanguin sous l'influence de l'Antabuse.

Toutefois, il n'est pas du tout certain que cette augmentation soit responsable des symptômes, car, en dehors du fait que certains auteurs ne notent pas de réactions typiques par injection d'acétaldéhyde et ne trouvent pas de proportions entre la sévérité des signes et le taux d'acétaldéhyde sanguin [98-209-143-207], l'activité pharmacodynamique de ce métabolite produit des phénomènes très différents de ceux observés au cours de la réaction Antabuse-alcool. En particulier son effet hypertenseur est très marqué puisque pendant un certain temps on l'a utilisé en réanimation au cours du collapsus [41-83-200].

Alors, si ce qui a longtemps retenu l'attention, l'augmentation de l'acétaldéhyde, n'est pas la cause des phénomènes observés, qu'est-ce qui les produit?

Est-ce une inhibition enzymatique plus générale atteignant d'autres composés ainsi que le voudrait MUSTAKALLIO [186], ou une perturbation du pouvoir oxydo-réducteur du sang circulant comme le signale ZIEGLER [286], ou enfin une modification de la répartition électrolytique selon RABY [206], peut-être avec modification de l'équilibre acido-basique [208]?

Quoi qu'il en soit, il ne semble pas que le mécanisme d'action précis de l'Antabuse soit actuellement connu. D'autres recherches portant sur les enzymes seront nécessaires.

Mais nous ne connaissons pas encore les transformations du disulfirame à l'intérieur de l'organisme. En effet si l'on ne discute pas la rapidité d'absorption digestive qui se ferait en 6 h [32] pour 90 % de la quantité absorbée, la transformation rapide du produit en diéthyl-dithiocarbamate est actuellement admise [32-81-58-243] mais le rôle direct de ce produit de transformation dans la production des troubles peu probable, car son injection n'augmente pas le taux d'acétaldéhyde [58] et ne produit aucun symptôme désagréable [34]. De nombreux dérivés de l'Antabuse ont alors été essayés pour tenter de

définir quelques relations entre la structure chimique et l'activité clinique.

HALD et collaborateurs [81] ont divisé en trois groupes les dérivés de l'Antabuse qu'ils ont testés.

Le premier, celui des thiuram disulfides, a un effet maximum avec la tétraméthylamine, mais qui diminue rapidement de la tétraéthyl à la tétrabutylamine. Le groupe aminé y est indispensable et l'amine primaire seule est sans effet.

Le second comprend les dithiocarbamates que nous avons vu plus haut et qui auraient une action, mais de très courte durée.

Le troisième est constitué par les thiuram monosulfides actifs.

BARNES [49] a également soumis à l'expérience de très nombreux corps voisins du disulfirame et il conclut que :

— les sulfides produisent un effet plus net que les disulfides analogues;

— l'augmentation de longueur de la chaîne terminale des thiuram sulfides et disulfides symétriques entraîne une diminution progressive de l'activité et de la toxicité;

— une substitution sur le carbone bêta augmente beaucoup plus l'activité qu'une sur le carbone alpha;

— l'augmentation du nombre des carbones au cours des substitutions diminue l'activité.

Le remplacement dans les thiuram sulfides et disulfides symétriques de la pipéridine par la pyrrolidine augmente l'activité.

De ces constatations il pense que la liaison S-S des composés testés n'est pas la partie inhibitrice de la molécule et que la meilleure explication pour comprendre l'inhibition du métabolisme de l'acétaldéhyde est d'admettre que parmi tous ces corps actifs c'est le groupe  $C = S$  qui s'attache à la molécule enzymatique, entrant ainsi en compétition avec le substrat, ici l'acétaldéhyde, qui ne peut plus s'y fixer.

KORABLEV [127] étudie deux composés, le diéthylthiocarbamate de sodium, demi-molécule d'Antabuse et le diméthylthiocarbamate de sodium, demi-molécule de tétration en observant la toxicité de l'alcool sous l'influence de ces composés. Seul le second accroît la sensibilité des animaux observés, des souris en l'occurrence, vis-à-vis de l'alcool.

Bien que fort intéressantes, ces recherches ne permettent pas encore de savoir quel est le composé actif qui intervient dans l'organisme au cours de la réaction provoquée par l'Antabuse.

Il faut toutefois signaler que, récemment, CASIER et MERLEVEDE [34] seraient parvenus à obtenir un composé cristallisé en mettant en présence selon des modalités chimiques simples de l'alcool et du disulfirame. Ce composé reproduirait *in vivo* toutes les réactions habituellement obtenues avec les deux corps entrant dans sa fabrication

et absorbés séparément. Ils estiment qu'il s'agit d'une base ammonium quaternaire. Il serait nécessaire d'obtenir plus de précisions sur les propriétés chimiques de ce nouveau produit pour tirer quelque conclusion.

### 3. Mécanisme d'action des autres substances antialcool

Assez peu d'études ont été consacrées à ces substances moins employées que le disulfirame. Sur le mécanisme d'action de la cyanamide calcique, on sait peu de chose. On suppose également une inhibition à quelque niveau du métabolisme de l'alcool [273] et on a rapporté que l'administration de produits tels la cystéine préviendrait la réaction [238].

On a cru pendant longtemps que le champignon *Coprinus atramentarius* contenait une substance identique au disulfirame, mais les travaux de WIER [279] montrent qu'au cours des réactions, le taux d'acétaldéhyde n'est pas augmenté et que, de ce fait, il n'y aurait pas identité de nature des deux modes d'activité, tandis que ceux de LIST et REITH [152], démontraient de façon formelle l'absence d'une telle substance.

Pour le charbon animal, on a admis d'emblée, en se fondant sur la similitude des symptômes, l'identité du mécanisme de production avec celui de l'Antabuse [225-38-263] ainsi que pour la butyraldoxime mais en mesurant ici le taux de l'acétaldéhyde sanguin [148].

Quant aux dérivés du pyramidon, à l'isoniazide, rien n'est encore certain et si LAÜPPI [135] trouve une nette augmentation de l'acétaldéhyde du sang pendant la réaction, WAGNER [267] lui, en doute.

Il ressort de l'ensemble des recherches effectuées sur tous ces produits que les observateurs se sont surtout efforcés d'affirmer ou d'infirmar, par le biais du taux de l'acétaldéhyde sanguin, l'identité avec le disulfirame, mais qu'ils n'apportent pas d'éléments précis permettant d'éclaircir le problème du mode d'action des substances antialcool.

## LES SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS ET LE MÉTABOLISME DE L'ALCOOL

### 1. Généralités

Nous l'avons déjà signalé plus haut, il n'y a pas de concordance probable entre les métabolismes glucidique et alcoolique, aussi n'est-il pas question d'envisager le mode d'action antiglycémiant des sulfamides antidiabétiques ni les relations structure-activité hypoglycémiant, bien étudiées par JANBON, LOUBATIÈRES et CARRARA [31].

C'est le problème de l'action directe des sulfamides sur le métabolisme de l'alcool et sur les enzymes qui y participent qui nous retiendra ici.

Le premier point à définir est celui de savoir si c'est le composé sulfamide hypoglycémiant, la molécule sulfanilamide ou un autre composé qui agit. Nous étudierons ce problème ultérieurement, mais il n'est pas indifférent de savoir comment se métabolisent ces sulfamides antidiabétiques et surtout de connaître leur cinétique d'élimination.

Selon MESNARD [176], WITTENHAGEN [283], JOHNSON [109], ACHELIS [2] et LAPP [131-132], les aminosulfamides s'éliminent en partie à l'état libre, en partie à l'état acétylé et cette excrétion est d'autant plus lente que le produit s'acétyle plus fortement dans l'organisme. Le mode d'élimination des sulfamides que nous avons étudié est variable pour chacun d'eux et nous n'avons pu déterminer de corrélation entre leur potentiel antialcool et leur forme d'élimination. Aussi est-il nécessaire de penser que c'est par transformation chimique qu'ils donnent le composé actif. Le pourcentage de quantité de sulfamide métabolisé dans l'organisme varie de 20 à 40 % de la quantité totale absorbée. Il nous semble que c'est dans cette fraction qu'il faut chercher la partie active.

Globalement au moins, certains sulfamides hypoglycémians sont capables sur certaines espèces animales, de freiner l'élimination de l'alcool et par voie de conséquence son métabolisme ainsi que le signalent MADSEN et LARSEN [157] à l'encontre d'ailleurs des idées exprimées par CZYZYK [42], BUTTNER [28], FORNEY [65], mais dont les techniques sont critiquées par les premiers auteurs.

A quel niveau de la dégradation interviennent-ils? Sur quels enzymes exercent-ils leur action?

Il n'y a pas encore actuellement une théorie cohérente, peut-être parce que l'augmentation du taux d'acétaldéhyde est constamment prise comme la raison de la réaction antialcool, alors qu'elle n'est peut-être qu'un phénomène concomitant. En effet beaucoup d'auteurs cherchent uniquement à expliquer pourquoi l'acétaldéhyde s'accumule et semblent avoir trouvé une explication dans l'inversion du rapport des taux de DPN et DPNH hépatiques.

Normalement le rapport DPN/DPNH est supérieur à 1. Sous l'influence des sulfamides hypoglycémians, le DPNH augmente et le DPN baisse [269-28-29] ce qui laisse supposer que la réoxydation du DPNH, qui se produit normalement au cours de la réaction d'oxydation de l'acétaldéhyde, est perturbée sous l'influence des sulfamides antidiabétiques et qu'ainsi le blocage métabolique est réalisé [28].

Les sulfamides hypoglycémians sont également doués du pouvoir d'inhiber un certain nombre d'enzymes qui n'entrent pas directement, semble-t-il, dans le métabolisme de l'alcool.

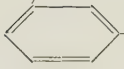
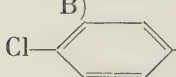
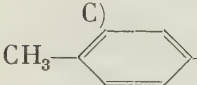
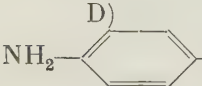
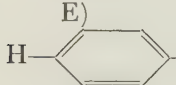
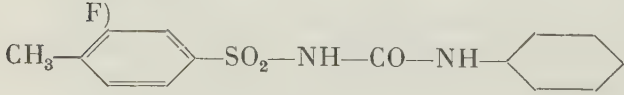
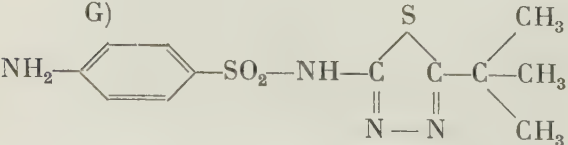
C'est ainsi qu'ils inhibent l'activité de l'insulinase [253-261] de la glucose 6 phosphatase [253-261] et tiennent probablement de là une partie de leurs propriétés hypoglycémiantes, la succinodéshydrase [253-257], l'arginase [254], l'aldolase [255], l'alanine céto-glutarique transaminase, les transaminases sériques [232], la cyto-

chrome oxydase [261] et probablement bien d'autres encore non identifiés. Mais jusqu'ici, ces propriétés ne nous éclairent pas sur les modalités intimes de la réaction type Antabuse.

Aussi avons-nous cherché, en comparant les sulfamides que nous avons reconnu actifs en ce domaine, à comparer entre elles leurs différentes formules chimiques et à les confronter avec celles des produits provoquant la même réaction antialcool, afin d'essayer de déterminer en suivant une autre voie de recherche, quel était le composé chimique actif, quel pouvait être son mécanisme d'action et par quel médiateur physiologique il pouvait exercer ses dommages.

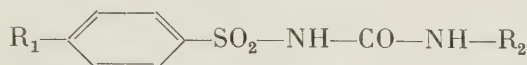
## 2. Hypothèses concernant l'influence des structures chimiques des sulfamides hypoglycémiants sur la genèse des réactions antialcool

Avant toute autre considération, il nous paraît indispensable de classer les sulfamides hypoglycémiants en fonction de leur pouvoir expérimental à empêcher le rat de boire de l'alcool. Par ordre d'activité décroissante nous les trouverons dans le tableau ci-dessous :

|    |                                                                                    |                 |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| A) |    | Phenbutamide    |
| B) |    | Chlorpropamide  |
| C) |   | Tolbutamide     |
| D) |  | Carbutamide     |
| E) |  | SB <sub>1</sub> |
| F) |  | Métahexamide    |
| G) |  | Glybuthiazol    |

Les composés E, F, G sont cliniquement et expérimentalement incapables de provoquer une réaction antialcool tandis que A, B, C, D le sont, A présentant ce pouvoir au maximum et D au minimum.

Des corps E, F, G, seul G possède une chaîne latérale sur le noyau sulfamidé totalement différente des précédentes, mais le noyau est semblable à celui de D. Les autres, E et F, sont de même type que ABCD et peuvent se schématiser sous la forme :



Parmi les corps actifs ABCD, trois ont un groupement butyle pour  $R_2$  et un, un groupement propyle.

On peut dégager les conclusions suivantes de ces quelques remarques :

Pour qu'un de ces corps soit actif, son radical  $R_2$  ne peut pas être un groupement thiazole mais peut être une chaîne butyle ou propyle.

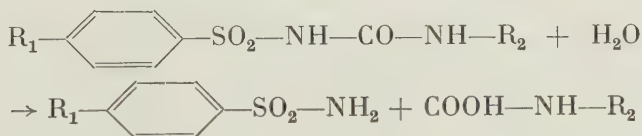
Ce n'est donc vraisemblablement pas un de ces deux derniers radicaux isolés qui est à la base des propriétés antialcool. D'ailleurs nous avons soumis une série de rats à des gavages par alcool butylique et nous n'avons jamais pu provoquer un dégoût des boissons alcoolisées.

Par ailleurs, les six premiers sulfamides ont une structure très voisine en dehors du substituant sur le noyau benzène et on remarque que les différents corps agissent d'autant mieux que le ou les substituants sont plus petits.

On pourrait donc logiquement supposer une induction de ce substituant sur la liaison NH-CO, qui renforcerait sa stabilité et empêcherait ainsi la dégradation du sulfamide qui ne pourrait plus conduire à une substance à action antialcool.

Les différences d'activité antialcool ainsi expliquées, il reste à comprendre pourquoi les sulfamides antidiabétiques sont doués de cette propriété qui, en clinique, constitue un inconvénient.

Un sulfamide lorsqu'il se transforme, s'hydrolyse suivant la réaction :



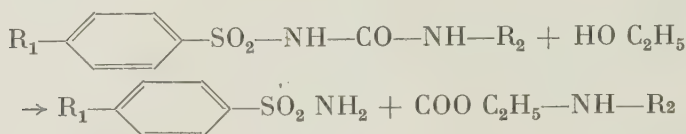
La partie sulfanilamide ne semble jouer aucun rôle car cliniquement, il n'a jamais été observé de syndrome vasomoteur après absorption de divers sulfamides antimicrobiens et nos rats, gavés jusqu'à apparition de signes de toxicité avec de la sulfanilamide pure, n'ont jamais, sous leur influence, refusé les boissons alcoolisées.

La deuxième fraction carbamique peut réagir, elle, en présence d'alcool éthylique et aboutit à la formation d'un carbamate d'éthyle.



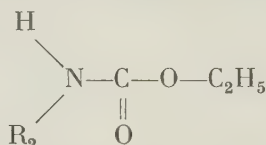
Notons qu'une alcoolyse directe peut conduire au même corps.

En effet :

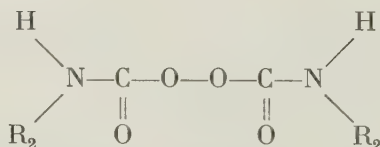


Toutefois, étant donné la rapidité clinique des réactions, il nous semble que le composé réactogène doit se trouver présent dans l'organisme au moment de l'absorption d'alcool et la première solution nous paraît plus probable. Mais cela n'a en définitive qu'une importance secondaire.

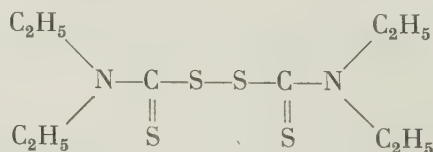
Si l'on présente sous sa forme développée le produit, on obtient :



La combinaison de 2 molécules de ce composé présente une ressemblance frappante avec un dioxyde ou un peranhydride. En effet on obtient :



et le passage de l'une à l'autre forme peut très bien se réaliser dans l'organisme sous l'influence d'enzymes d'oxydoréduction. Si l'on compare alors cette formule à celle de l'Antabuse ci-dessous :

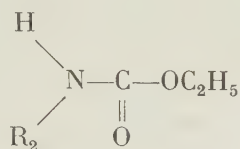


on ne peut manquer de remarquer, aux substituants sur l'azote près, qui n'ont qu'un rôle peu important, qu'il s'agit de la même composition, mais que l'oxygène de la première est remplacé par le soufre dans la seconde.

Si l'on veut bien se rappeler que soufre et oxygène sont dans la même colonne du tableau de MENDELEÏEFF et que ces deux atomes

ont à la fois une identité de structure et de propriétés, on peut penser que les sulfamides hypoglycémiantes capables de s'hydrolyser, doivent avoir des propriétés et un mode d'action identiques à celui de l'Antabuse dont ils sont en définitive très proches.

De plus nous avons vu que le composé :



obtenu par action de l'alcool sur la molécule sulfamidée hydrolysée en sulfanilamide et en acide carbamique, n'est autre qu'un carbamate d'éthyle ou éthyluréthane et que l'anesthésie des animaux par ce produit provoque ou accentue la réaction vasomotrice.

Il est intéressant de noter qu'on peut obtenir un composé de même type en partant de l'acide isothiocyanique, de l'acide thiocyanique ou de ses sels, dont un a été utilisé dans la thérapeutique antialcoolique.

|                                                      |                           |
|------------------------------------------------------|---------------------------|
| En effet $\text{H} - \text{S} - \text{C} = \text{N}$ | acide thiocyanique        |
| $\text{H} - \text{N} = \text{C} = \text{S}$          | acide isothiocyanique     |
| $\text{H} - \text{O} - \text{C} = \text{N}$          | acide cyanique (instable) |
| $\text{H} - \text{N} = \text{C} = \text{O}$          | acide isocyanique         |

peuvent, par action de l'alcool, donner naissance à des uréthanes qui, par couplage de deux molécules forment également un corps proche de l'Antabuse. L'action du thiocyanate de potassium signalée par DAIRE [44], HAZARD et CHEYMOL [85] pourrait ainsi trouver également son explication.

Il est plus difficile de trouver une analogie structurale avec d'autres agents antialcools, moins connus et souvent plus irrégulièrement actifs. Il n'est d'ailleurs pas exclu que le mécanisme d'action puisse se faire par plusieurs voies différentes.

En faveur de la théorie invoquant le couplage de deux molécules de type éthyluréthane, on peut invoquer le fait qu'au cours de nos expériences à la recherche de la réponse hypotensive chez nos lapins témoins, anesthésiés à l'éthyluréthane, nous avons toujours observé une légère chute tensionnelle, moins importante qu'avec l'Antabuse ou les sulfamides hypoglycémiantes mais nette, alors que chez les témoins anesthésiés au chloralose ou au mébubarbital, nous n'observons rien de semblable.

On pourrait se demander pourquoi alors avec l'uréthane l'hypotension obtenue est plus faible que celle par les sulfamides ou l'Antabuse, puisqu'on fournirait à l'organisme une substance déjà dégradée.

Il est possible qu'il faut qu'il soit nécessaire, au moment de l'injec-

tion d'alcool, que le composé définitif soit présent en quantités suffisantes, ou ait déjà agi sur les systèmes enzymatiques et nos expériences se réalisant immédiatement après l'anesthésie ne ménageraient pas un délai assez long pour que la transformation puisse se réaliser. On peut également concevoir un renforcement d'action de la double molécule dioxyde obtenue avec les sulfamides hypoglycémiantes par la fraction sulfanilamide, elle-même inactive et qui n'existe évidemment pas lors de l'injection d'éthyluréthane seul. Quoi qu'il en soit, il semble donc possible d'envisager une action des sulfamides hypoglycémiantes selon un mécanisme sinon strictement identique du moins très voisin de celui exercé par l'Antabuse. L'absence de similitude absolue entre les réactions cliniques observées avec chacun des deux produits, tient plus aux différences quantitatives de potentiel d'activité qu'à des différences qualitatives.

Aussi nous semble-t-il justifié de nous référer aux quelques données concernant le mécanisme d'action de l'Antabuse pour comprendre l'activité vasomotrice des sulfamides antidiabétiques. Malheureusement, ces notions nous l'avons vu sont bien fragmentaires et nous avons cherché, en utilisant nos propres observations tant cliniques qu'expérimentales, à avancer quelque peu en ce domaine.

### **3. Hypothèses sur le mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémiantes**

#### *a) Influence de l'acétaldéhyde sanguin*

Les recherches expérimentales concernant le mode d'action anti-alcool des sulfamides hypoglycémiantes sont peu nombreuses et en particulier, la recherche de l'élévation du taux d'acétaldéhyde sanguin n'a pas été souvent effectuée. Citons toutefois celles de BUTTNER [28-30] et de TRUITT [260] qui confirment cette augmentation chez l'homme pour les premiers et chez le rat pour le second, ainsi que celles de FITZGERALD et collaborateurs qui en 1961, ont dosé les taux sanguins d'acétaldéhyde après absorption d'une dose d'alcool chez des diabétiques traités et n'ont pas mis en évidence à ce moment une augmentation de ce corps [63], mais reprenant les diverses données de la littérature et réalisant de nouveaux dosages, ils reviennent sur leurs premières conclusions et signalent une augmentation de la quantité d'acétaldéhyde dans le sang de diabétiques traités par chlorpropamide et recevant de l'alcool. Cette augmentation leur apparaît toutefois moins importante que celle observée chez des sujets traités au disulfirame [62].

Cette augmentation du taux d'acétaldéhyde sanguin obtenue dans ces conditions peut être retrouvée après utilisation de tolazoline [25], de N-butyraldoxime [148], de charbon animal [225-226], d'irgapyrine [135], de cyanamide [273] chez certains animaux. Elle

confirme indirectement l'idée qu'il existe une profonde analogie entre les modes d'actions de ces différents corps.

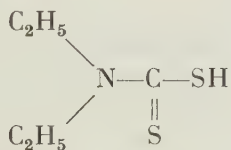
Mais de là à affirmer que c'est l'augmentation de l'acétaldéhyde qui est la cause des réactions antialcool, cela ne nous paraît pas raisonnable de l'admettre sans autres preuves, d'autant plus qu'ainsi que nous l'avons vu précédemment, les effets pharmacodynamiques de ce produit en présence ou non d'alcool, sont différents de ceux que l'on obtient habituellement.

Les substances antialcool nous semblent plutôt devoir être envisagées comme capables d'inhiber dans l'organisme différentes réactions biochimiques parmi lesquelles celles conduisant à la dégradation de l'acétaldéhyde, dont l'élévation ne devient plus alors qu'un témoin de profonds bouleversements internes. Parmi elles, une place privilégiée est dévolue aux groupements soufrés.

#### b) *Influence des éléments soufrés*

Selon GRAHAM [75] l'Antabuse, et par voie de conséquence, les sulfamides hypoglycémiantes puisque nous avons admis une identité de mécanisme d'action, inhiberait diverses déshydrogénations et en particulier l'aldéhyde déshydrogénation en exerçant vis-à-vis du diphosphopyridine nucléotide ou DPN, nécessaire à cette réaction, une inhibition compétitive. Par ailleurs, il admet que si l'enzyme protéique a une affinité de une pour le substrat, ici l'acétaldéhyde, il en possède une de 50 pour le glutathion réduit et de 350 pour le disulfirame.

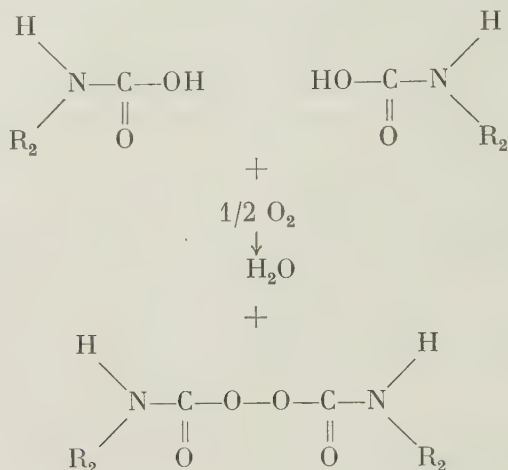
Si l'on se souvient que la demi-molécule d'Antabuse a la formule suivante, et qu'elle peut très facilement se former dans l'organisme, on voit :



qu'elle possède un groupement SH libre comme celui du glutathion qui possède également une grande affinité pour l'enzyme et nous nous sommes demandés si ce n'était pas l'apport massif de groupements sulfhydryles libres qui, du moins pour l'Antabuse, serait responsable des diverses inhibitions en empêchant par leur fort pouvoir réducteur les oxydations de l'organisme ainsi que JOHNSTON [111] l'a démontré pour l'inhibition de l'aldéhyde déshydrogénase. Quant aux sulfamides, leur pouvoir antioxydant apparaît moins clairement.

Nous avons admis la scission du sulfamide en sulfanilamide et en acide carbamique instable. Cet acide carbamique nous l'avons envisagé se transformant soit directement, soit après être passé

par le carbamate d'éthyle, en dioxyde de formule voisine de l'Antabuse.



Cette transformation équivaut à une oxydation et l'on peut concevoir que se répétant longtemps au cours des traitements sulfamidés elle épuise les éléments oxydants de l'organisme et en définitive joue le même rôle que celui mené par les groupements SH.

Pour tenter de démontrer l'influence des groupements sulfhydryles et par là même l'idée d'une action antioxydante nous avons injecté à des rats, gavés par chlorpropamide, et laissés dans les conditions habituelles de libre choix entre l'eau et l'alcool à 5 % de la cystéine. La cystéine nous a été aimablement fournie par les Laboratoires HOFFMANN-LAROCHE que nous remercions pour leur obligeance.

La consommation de la boisson alcoolisée a toujours diminué rapidement et la mortalité chez les rats ainsi traités a été beaucoup plus forte que dans les séries où la chlorpropamide seule était administrée. L'apport sous forme de cystéine de groupements SH libres, semble ainsi accentuer l'effet « antialcool » de la chlorpropamide.

Nous avons également recherché par une étude histochimique au niveau de la peau dorsale du rat si l'on pouvait trouver une modification des groupements S-H et S-S chez les animaux qui présentaient un « dégoût » pour l'alcool à 5 % après gavage au chlorpropamide.

#### *Technique du prélèvement*

Nous avons prélevé un petit fragment de peau chez 10 rats blancs de race Whistar servant de témoins et n'étant soumis à aucun traitement ni à aucun régime, après avoir placé l'animal dans un appareil de type « guillotine » que nous avons imaginé pour la circonstance et après légère anesthésie à l'éther et rasage.

10 autres rats subissaient deux prélèvements successifs, un dès la fin de la période de sélection où ils étaient soumis au régime restrictif

que nous avons exposé en détail dans notre chapitre technique, l'autre après huit jours de refus des boissons alcoolisées sous l'influence d'un gavage par chlorpropamide à des doses progressivement croissantes et allant de 100 mg par kg de poids, par animal et par jour à 1 000 mg.

### *Préparation histologique*

La fixation des fragments de peau a été réalisée par le liquide de Bouin-Hollande sublimé et l'inclusion a été faite à la paraffine. La recherche des groupements S-S et S-H fut menée à bien selon la méthode de BARNETT et SELIGMAN. Cette technique repose sur la formation d'un thioéther incolore à partir des groupements SH. Ce thioéther est transformé secondairement en colorant azoïque. Cette technique est considérée comme ayant une bonne spécificité.

### *Résultats*

La coloration jaune traduisant la présence des groupements SH au niveau de l'épiderme s'est trouvée accentuée après traitement par chlorpropamide suffisant pour entraîner une inversion des boissons alcoolisées chez les rats en expérience.

On peut ainsi conclure que l'administration de chlorpropamide entraîne un stockage de groupements SH au niveau de l'épiderme.

Ces groupements ne sont pas amenés par le médicament qui en est dépourvu et correspondent à notre avis à une économie; leurs substrats habituels ayant été captés par le ou les dérivés sulfamidés.

Nous n'avons par contre observé aucune modification décelable par notre technique des groupes S-S qui n'ont d'ailleurs aucune raison théorique d'être modifiés.

Il faut toutefois reconnaître que si la peau est une localisation importante du métabolisme soufré, elle ne saurait être considérée comme la traduction exacte de toutes les modifications. Elle n'est en fait qu'un reflet que nous avons utilisé pour obtenir une présomption supplémentaire.

### *c) Rôle antioxydant*

L'action antioxydante des sulfamides hypoglycémisants comme celle de l'Antabuse et probablement celle d'autres produits à action antialcool semble bien être la raison intime de leur activité.

La preuve biologique formelle n'est encore pas apportée, mais les propriétés chimiques de beaucoup de ces corps en apportent une confirmation supplémentaire.

Le disulfirame en effet est une substance utilisée comme antioxydant dans la vulcanisation du caoutchouc, le charbon animal a le même rôle dans le traitement des matières plastiques pour empêcher leur durcissement et la N-butyraldoxime est utilisée dans le même sens pour les teintures de tissus.

Pour tenter de montrer que c'est bien par l'action antioxydante que ces différents produits agissent, nous avons repris sur le lapin des mesures de pression artérielle, de ventilation et de fréquence cardiaque, selon la technique déjà exposée au chapitre correspondant, après les avoir soumis à un gavage par deux antioxydants chimiques pris au hasard et dénués d'effets thérapeutiques connus.

Nous avons choisi arbitrairement deux composés industriels à base d'hydroxy-anisole butylée : le BHA et le BHT.

Nous avons gavé nos lapins d'abord pendant 6 jours à raison de 0,5 g par animal et par jour et pendant 2 jours à raison de 1 g par animal et par jour, puis dans une deuxième série d'expériences, nous avons donné 2 g par animal 5 heures avant l'expérimentation.

Sous l'influence d'une injection intraveineuse d'alcool éthylique aux mêmes doses que pour toutes les autres expériences du même type, la polypnée, l'amplitude respiratoire, la chute de tension artérielle évoluaient dans le même sens, mais avec une intensité beaucoup plus considérable qu'avec les sulfamides ou même le disulfirame (figure 17). Le tracé E. C. G. se modifiait nettement et en plus d'une tachycardie, nous avions des images d'ischémie et parfois nous constatons une fibrillation ventriculaire transitoire.

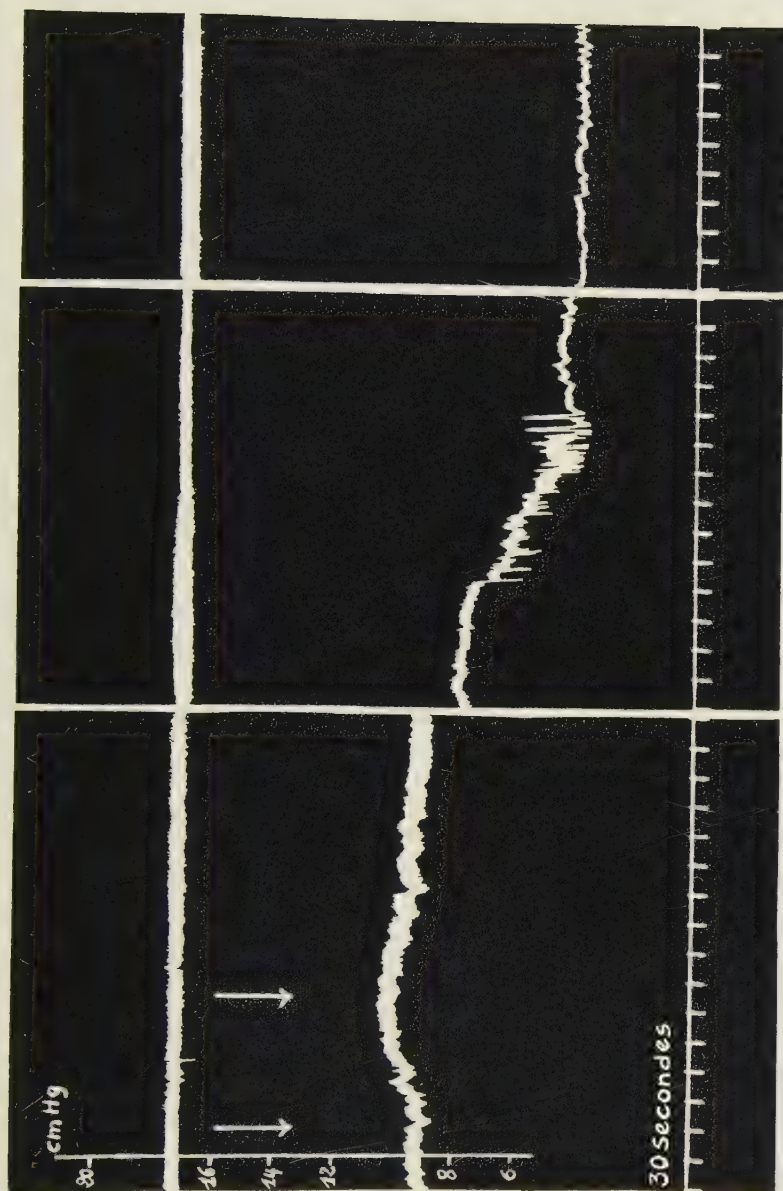
Ainsi, avec un antioxydant pris au hasard, on retrouvait sur le lapin les mêmes effets pharmacodynamiques que ceux observés en utilisant le disulfirame ou les sulfamides hypoglycémiants mais l'intensité de la réponse était beaucoup plus importante. Bien entendu cette variation d'intensité peut être en rapport avec des différences de doses, car nous n'avons pas mené une étude comparative de l'efficacité antioxydante et de la toxicité de ces différents corps et les doses choisies l'ont été en supposant une même puissance d'action antioxydante, ce qui n'est pas démontré.

Si donc, comme nous le pensons, les substances antialcool sont douées de leurs propriétés grâce à leur potentiel antioxydant, et si l'on comprend très bien le blocage, par ce mécanisme, de la dégradation de l'acétaldéhyde, qui pour nous, n'est qu'un épiphénomène, on peut se demander si ce n'est pas également en provoquant la formation ou la dégradation d'un médiateur chimique physiologique que ces substances agissent.

#### 4. Intervention d'un médiateur chimique physiologique

##### a) *L'histamine*

En 1954 MASCIOCCHI [170] étudiant les variations du pouls chez des malades traités par disulfirame avait observé que sous anti-histaminiques, l'action cardiovasculaire de ce produit en présence d'alcool était diminuée. TROQUET retrouve ce pouvoir protecteur en 1960 [259] bien que HALD et JACOBSEN en 1948, FEINGOLD [61],



22'

45' après l'injection d'alcool

FIGURE 17. — Lapin préparé au BHA  
 Anesthésié à l'éthyluréthane - Injection d'alcool (entre les flèches)  
 Tracé supérieur : Pneumogramme respiratoire  
 Tracé moyen : Pression artérielle carotidienne  
 Tracé inférieur : Temps par 30 secondes  
 Entre les flèches : Injection d'alcool



PERMAN ne l'aient pas observé [200]. TROQUET démontre également que l'acétaldéhyde est capable de libérer de l'histamine endogène mais, il l'admet lui-même, à des taux sanguins très supérieurs à ceux obtenus au cours de la réaction disulfirame alcool [259]. Chez le chat, il montre que le disulfirame seul ou après injection consécutive d'alcool ne libère pas d'histamine endogène [258]. En définitive, il ne semble donc pas que ce soit par l'intermédiaire d'une libération d'histamine qu'agissent les substances antialcool.

#### b) *L'acétylcholine*

Il ne paraît guère probable que cet intermédiaire physiologique sois en cause, car les symptômes observés en clinique, les recherches pharmacodynamiques expérimentales ne sont guère comparables aux effets provoqués par ce produit. BERRY et STOTZ [22] ont toutefois montré une augmentation importante de la concentration d'acétylcholine dans le cerveau de rats après injection d'acétaldéhyde. PERMAN [200] nie d'ailleurs toute action cholinergique car il n'a pu empêcher les réactions avec l'atropine. Il signale en outre que les ganglioplégiques sont également dépourvus d'activité inhibitrice.

#### c) *Les catécholamines*

Il semble bien démontré que leur taux sanguin et leur élimination augmente après absorption d'alcool [169-199-1-198] mais pour expliquer la baisse tensionnelle, il faudrait que l'alcool injecté après préparation avec une substance antialcool, inverse ses propriétés ou celles des catécholamines libérées. C'est peu vraisemblable et n'est absolument pas démontré.

#### d) *La sérotonine* [172]

Par ses propriétés physiologiques, par son mode de dégradation oxydative, la sérotonine a retenu plus longtemps notre attention. Ses effets physiologiques sont assez variables suivant l'animal considéré. Chez le lapin et le rat la réponse la plus régulière est une hypotension franche avec quelquefois une courte poussée hypertensive initiale d'une durée de vingt à trente secondes.

Chez l'homme, l'effet de ce produit est biphasique. Après une période d'hypertension se produit une baisse de la tension artérielle, une hyperpnée, une tachycardie, parfois une douleur intestinale. Ces effets sont identiques à ceux observés chez nos malades traités aux sulfamides antidiabétiques, avec également le « flush », si caractéristique des décharges de sérotonine, et l'hypotension chez les lapins, le dégoût d'alcool chez le rat, sont en accord avec ces observations.

Mais pour que la sérotonine puisse jouer un rôle dans les incidents vasomoteurs qui nous préoccupent, il faut que sa production soit augmentée ou que sa dégradation soit bloquée.

L'augmentation de production de sérotonine sous l'influence d'une

injection d'alcool éthylique semble bien démontrée par les expériences et les observations de ZBINDEN [285] et de GIRARD [73] qui a de plus exposé l'action inhibitrice de l'alcool sur sa dégradation. ROSENFELD [223] a émis les mêmes conclusions, mais précise qu'il faut des doses élevées d'alcool pour réaliser l'effet inhibiteur.

Cliniquement, d'ailleurs, il est bien connu que l'alcool absorbé *per os* peut déclencher les « flush » chez les malades porteurs d'un carcinoïde du grêle, par augmentation du taux sanguin de la sérotonine [73] et même chez des personnes indemnes de cette maladie.

La surproduction de sérotonine au moment de l'injection d'alcool démontrée, il reste à envisager si les substances antioxydantes peuvent théoriquement entraver sa dégradation et conduire ainsi à l'apparition des symptômes par excès de stockage.

La dégradation de la 5 hydroxytryptamine ou sérotonine a lieu par trois mécanismes d'inégale importance [172]; la désamination oxydative, la N acétylation, des transformations en métabolites mineurs dont un au moins a été identifié comme un produit d'oxydation.

La voie principale est celle de la désamination oxydative. La transformation de la sérotonine en 5 hydroxyindole acétaldéhyde est catalysée par une monoamineoxydase et la 5 hydroxyindole acétaldéhyde formée est elle-même dégradée en 5 hydroxyindole acétique sous l'influence d'une aldéhyde déshydrogénase en présence de DPN. On ne peut pour cette deuxième dégradation, manquer de remarquer son identité de forme avec celle de l'acétaldéhyde issue de l'alcool éthylique. Quant à la première on peut émettre sans trop de hardiesse l'hypothèse qu'un agent antioxydant est capable d'inhiber une oxydase.

Il est ainsi possible d'envisager que les réactions engendrées par les agents antialcool sont en relation avec un blocage de la dégradation de sérotonine endogène, dont le taux sanguin augmente fortement après absorption d'alcool.

On explique ainsi pourquoi, les sulfamides hypoglycémians, le disulfirame, les autres substances antialcool n'agissent qu'en présence de l'alcool. Il est en effet nécessaire de provoquer une augmentation franche et brutale du taux sanguin de sérotonine qui normalement est trop faible pour provoquer le flush. En effet, selon GIRARD [73], il est nécessaire qu'un seuil supérieur soit atteint pour que se déclenche cette réaction.

Cette hypothèse a également pour avantage d'expliquer les exceptions. Chez nos malades qui ont présenté des symptômes vasomoteurs sans avoir absorbé d'alcool, on peut admettre qu'il s'agit de sujets prédisposés, libérant leur sérotonine endogène après absorption d'aliments ou après effort physique violent, ainsi que cela est bien connu dans le tableau clinique du carcinoïde du grêle.

Un seul élément va à l'encontre de cette interprétation. La séro-

tonine provoque une vasoconstriction des artérioles périphériques et en particulier celles de l'oreille de lapin. On ne s'explique pas alors les dilatations observées au moyen de l'hémoréflexotomie continue. Il se peut que cette mesure enregistre essentiellement le débit des artères principales de l'oreille et non celle des artérioles ou que l'interaction de la sérotonine avec l'adrénaline, également augmentée après injection d'alcool, induise une inversion des effets vasopresseurs de l'adrénaline [172].

La vasodilatation nous l'avons vu est toutefois de courte durée et est peu importante avec les sulfamides hypoglycémifiants.



## CONCLUSION GÉNÉRALE

L'observation de 160 malades traités par chlorpropamide nous a permis de trouver 16 d'entre eux présentant une réaction vasomotrice caractéristique et ressemblant à une réaction du type de celle provoquée par le disulfirame. Cette réaction, si elle n'était en rien liée à la nature du diabète ou à ses divers modes d'expression, était pour une grande part sous la dépendance des boissons alcoolisées et à quelques exceptions près, le vin était nécessaire pour la provoquer. A partir de cette constatation, 20 alcooliques chroniques ont subi dans l'ensemble avec succès une cure de déconditionnement par la chlorpropamide. Leur sensibilité à l'activité antialcool du produit est d'ailleurs très supérieure à celle présentée par les diabétiques. Les conditions d'utilisation ne sont toutefois pas identiques dans les deux cas.

Pour tenter de pénétrer plus avant le mécanisme d'action de ces sulfamides et de tester vis-à-vis de cette propriété ceux qui pourraient être actifs, des techniques expérimentales ont été mises au point soit globales sur le rat en provoquant chez lui un « dégoût » des boissons alcoolisées, soit à la recherche de propriétés pharmacodynamiques sur le lapin, hyperventilation, chute de pression artérielle, vasodilatation.

Elles ont permis de confirmer indirectement l'identité du mode d'action du disulfirame et des antidiabétiques oraux. Seuls toutefois quelques-uns d'entre eux possèdent cette propriété antialcool : ce sont la phenbutamide, la chlorpropamide, la tolbutamide et à un degré bien moindre la carbutamide.

L'étude du métabolisme de l'alcool, de ses corrélations avec le métabolisme hydrocarboné, la comparaison des diverses substances connues pour posséder une activité antialcool nous ont permis d'envisager une dégradation particulière des sulfamides hypoglycémiants amenant à un composé très voisin du disulfirame.

L'action des antidiabétiques et de ce produit semble de même nature et se manifeste grâce à l'activité antioxydante de ces corps. D'ailleurs deux antioxydants non médicamenteux produisent les mêmes réactions expérimentales.

Ne semblant pas passer par l'intermédiaire de l'histamine, de l'acétylcholine ou des catécholamines, cette activité antialcool des sulfamides antidiabétiques ou du disulfirame paraît liée à une libération exagérée de sérotonine sous l'influence de l'alcool, associée à un blocage de sa dégradation oxydative.



## BIBLIOGRAPHIE

- [1] ABELIN (I.), HERREN (C.), BERLI (W.). — Über die erregende Wirkung des Alkohols auf den Adrenalin und Noradrénalinhaushalt des menschlichen Organismus.  
*Helv. Med. Acta*, 1958, **25**, 591-600.
- [2] ACHELIS (J. D.), HARDEBECK (K.). — Über eine neue blutzukersenkende Substanz.  
*Dtsch. med. Wschr.*, 1955, **80**, 1452-1455.
- [3] ALBAHARY (C.), MARTIN (S.). — Les méfaits des antidiabétiques de synthèse.  
*Sem. Hôp. (Sem. Thérap.)*, 1960, **36**, 607-609.
- [4] ALBAHARY (C.). — Les inconvénients des antidiabétiques de synthèse.  
*Cah. Coll. Méd. Hôp. Paris*, 1962, **3**, 545-550.
- [5] Alcoholic beverages and orally given hypoglycémic drugs.  
*J. Amer. med. Ass.*, 1960, **173**, 128.
- [6] ANLL (J. C.) JR., ROBERTS (W. J.) JR., KINARD (F. W.). — Rate of metabolism of ethanol in rat.  
*Amer. J. Physiol.*, 1956, **186**, 380-382.
- [7] ANTON (A. H.). — A drug induced change in the distribution and renal excretion of sulfonamides.  
*J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1961, **134**, 291-303.
- [8] ARVOLA (A.), FORSANDER (O.). — Comparaison between water and alcohol consumption in six animal species in free choice experiments.  
*Nature (London)*, 1961, **191**, 819-820.
- [9] ASCHKENASY-LELU (P.). — Relation entre l'effet inhibiteur des œstrogènes sur la consommation d'alcool du rat et leur action génitale.  
*Arch. Sci. physiol. (Paris)*, 1960, **14**, 165-174.
- [10] ASCHKENASY-LELU (P.). — Action des hormones sexuelles sur la consommation d'alcool du rat.  
*J. Physiol. (Paris)*, 1960, **52**, 12-13.
- [11] ASCHKENASY-LELU (P.). — Recherches sur la spécificité de l'action inhibitrice des œstrogènes à l'égard de la consommation d'alcool chez le rat.  
*Arch. Sci. physiol. (Paris)*, 1961, **15**, 431-438.
- [12] ASCHKENASY-LELU (P.). — Action de la sous-alimentation et de l'inanition sur la consommation élective d'alcool chez le rat.  
*J. Physiol. (Paris)*, 1962, **54**, 280-281.
- [13] ASCHKENASY-LELU (P.). — Action de l'inanition sur la consommation élective d'alcool chez le rat.  
*C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1962, **156**, 27-30.
- [14] ASCHKENASY-LELU (P.). — Disparition de la préférence du rat pour l'alcool après des périodes successives d'inanition suivies de réalimentation.  
*C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1962, **66**, 1791-1792.

- [15] ASCHKENASY-LELU (P.), GUERIN (M. T.). — L'action de boissons alcoolisées sur l'activité physiologique de la thyroïde du rat.  
*C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1960, **154**, 1409-1412.
- [16] ASTROM (K.). — Complications in oral treatment of diabetes mellitus with sulfonylureas derivatives.  
*Ugeskr-Laeg.*, 1960, **122**, 10-18.
- [17] BAISET (A.), MONTASTRUC (C.). — Inhibition par la vasopressine de la soif provoquée par ingestion d'alcool.  
*C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1961, **155**, 1128-1132.
- [18] BAISET (A.), MONTASTRUC (P.). — Effet de l'hormone antidiurétique sur le besoin d'alcool créé par l'habitude.  
*C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1962, **156**, 945-948.
- [19] BARNES (B. A.), FOX (L.E.). — Screening some thiuram disulfides and related compounds for acute toxicity and antabuse-like activity.  
*J. Amer. pharm. Ass. Sc. Ed.*, 1955, **44**, 765-769.
- [20] BERNHARD (K.). — Über die Herkunft der Essigsäure bei den Acetylierungen *in vivo*.  
*Z. physiol. Chem.*, 1941, **267**, 91-98.
- [21] BERNHARD (K.). — Das Schicksal des Alkohols im Tierkörper.  
*Z. physiol. Chem.*, 1941, **267**, 99-102.
- [22] BERRY (J. F.), STOTZ (E.). — Acetylcholine and Acetoin in brain during acetaldehyde Intoxication.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1956, **17**, 190-193.
- [23] BERTRAM (F.), BENDFELDT (E.), OTTO (H.). — Indikationen und Erfolge der peroralen Behandlung des Diabetes mellitus mit einem sulfonylharnstoffderivat.  
*Dtsch. med. Wsch.*, 1956, **123**, 74-80.
- [24] BLOCH (J.), LENHARDT (A.). — Advantages and disadvantages in shifting patients from tolbutamide to chlorpropamide.  
*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, **74**, 954-961.
- [25] BOYD (E. M.). — A Search for drugs with disulfiramlike activity.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1960, **21**, 23-25.
- [26] BUTTNER (H.). — Diskussionsbemerkung.  
*Verh. dtsch. Ges. inn. Med.*, 1958, **64**, 319-320.
- [27] BUTTNER (H.). — Arzneimittel und Alkohol.  
*Ther. d. Gegenw.*, 1960, **99**, 384-386.
- [28] BUTTNER (H.), PORTWICH (F.). — Wirkungen des N (4-methylbenzolsulfonyl). - N'-butylharnstoffs (D. 860) auf den Stoffwechsel des Athanols.  
*Naunyn Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.*, 1960, **238**, 45-46.
- [29] BUTTNER (H.), PORTWICH (F.), ENGELHARDT (K.). — Der DPN<sup>+</sup> und DPN-H Gehalt der Rattenleber während des Abbaues von Athanol und seine Beeinflussung durch Sulfonylharnstoff und Disulfiram.  
*Naunyn Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.*, 1961, **240**, 573-583.
- [30] BUTTNER (H.). — Äthanolunverträglichkeit beim Menschen nach Sulfonylharnstoffen.  
*Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1961, **207**, 1-18.
- [31] CARRARA (G.), BERNINI (G.). — Sulfamide antidiabétique à structure chimique retard. — I. Étude chimique.  
*Thérapie*, 1959, **14**, 864-866.

- [32] CASIER (H.), POLET (H.). — Influence du disulfirame sur le métabolisme de l'alcool éthylique marqué chez la souris.  
*Arch. int. Pharmacodyn.*, 1958, **113**, 439-496.
- [33] CASIER (H.), POLET (H.). — The metabolism of ethylalcohol and acetaldehyde labeled with C<sub>14</sub>.  
*Arch. int. Pharmacodyn.*, 1959, **120**, 498-501.
- [34] CASIER (H.), MERLEVEDE (E.). — Sur le mécanisme des symptômes de l'intoxication disulfirame ethanol.  
*Arch. int. Pharmacodyn.*, 1962, **138**, 343-344.
- [35] CHILD. — The failure of tetraethylthiuramdisulfide to sensitize dogs to ethyl alcohol.  
*J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1951, **101**, 6.
- [36] CHILD (G. P.), CRUMP (M.). — The toxicity of tetraethylthiuram disulphide (Antabuse) to mouse, rat, rabbit and dog.  
*Acta pharmacol.*, 1952, **8**, 305-314.
- [37] CHILD (G. P.), CRUMP (M.), LEONARD (P.). — Disulfiramethanol réaction.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1952, **13**, 571-582.
- [38] CLARK (W. C.), HULPIEU (H. R.). — The disulfiram like activity of animal charcoal.  
*J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1958, **123**, 74-80.
- [39] CLARKE (D. W.), EVANS (R. L.). — The influence of alcohol upon carbohydrate metabolism in the liver and in isolated diaphragms.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1960, **21**, 13-22.
- [40] Classified bibliography on Antabuse (Disulfiram, T. E. D. T.).  
*Int. J. Alcohol*, 1955, **1**, 47-54.
- [41] COPPER (A. C.). — Coprinus Atramentarius as antialcoholic agent.  
*Ned. T. Geneesk.*, 1951, **95**, 791-792.
- [42] CZYZYK (A.), MOHNIKE (G.). — Über die Beeinflussung der Alkohol toleranz durch blutzuckersenkende Harnstoffderivate.  
*Dtsch. med. Wschr.*, 1957, **82**, 1585-1586.
- [43] DAEPPEN (J. P.), HOFSTETTER (J. R.), CURCHOD (B.), SAUDAN (Y.). — Traitement oral du diabète par un nouvel hypoglycémiant le P 607 ou Diabinèse.  
*Schw. Med. Wschr.*, 1959, **89**, 817-819.
- [44] DAIRE (J.). — L'alcoolisme chronique et les thérapeutiques de désintoxication.  
Paris, Champosay, 1940, 48 p. (*Thèse Méd. Lille, 1939-1940*, n° 22).
- [45] DELACOUX (E.). — La chimiothérapie antidiabétique (Sulfamides et biguanides) 2<sup>e</sup> partie pharmacodynamie.  
*Sem. Hôp. (Sem. Thér.)*, 1961, **37**, 925-934.
- [46] DELORE (P.), GUICHARDIÈRE-LAMBERT (R.), FONTVIEILLE (J.). — Étude médico-sociale et résultats thérapeutiques de désintoxication alcoolique avec le disulfirame, 225 cas.  
*Presse méd.*, 1955, **63**, 569-571.
- [47] DELORE (P.), BERRY (H.). — Carence alimentaire et recours à l'alcool. Recherches expérimentales.  
*Presse méd.*, 1955, **63**, 1591-1592.
- [48] DITMAN (K. S.). — Evaluation of drugs in the treatment of alcoholics.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1961, suppl. 1, 107-116.

- [49] DOLGER (H.). — Alcoholic beverages and orally given hypoglycemic drugs.  
*J. Amer. med. Ass.*, 1960, **173**, 1278.
- [50] DOLGER (H.). — Expérience with the tolbutamide treatment of five hundred cases of diabetes on an ambulatory basis.  
*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **71**, 275-279.
- [51] DORCHE (J.), BEANI (L.), TROUZEY (G.), MINAIRE (Y.), MINAIRE (E.). — Sulfamide antidiabétique à structure chimique retard — II. Étude expérimentale.  
*Thérapie*, 1959, **14**, 867-875.
- [52] DREY (N. W.), KARL (M.), TAUSSIG (B. L.), RUBIN (R.), JOSHI (R. A.), BLUMENTHAL (H. T.). — Preliminary observations on liver histochemistry and histopathology in diabetic patients receiving sulfonylurea euglycemic agents.  
*Metabolism*, 1959, **8**, 676-682.
- [53] DUCAS (J.). — Le déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase. Nancy, Impr. C. Thomas, 1961, 143 p. (*Thèse Méd. Nancy*, 1961, n° 86).
- [54] DUNCAN (L., J. P.), BAIRD (J. D.). — Compounds administered orally in the treatment of diabetes mellitus.  
*Pharmacol. Rev.*, 1960, **12**, 91-158.
- [55] DYK (A.). — Die Alkohol Antabus Reaktion als Modell des Dumping Syndroms.  
*Wien. med. Wschr.*, 1955, **105**, 698-699.
- [56] ELBEL (H.). — Tierexperimentelle Studien über die Alkoholverbrennung.  
*Experientia*, 1958, **14**, 255-256.
- [57] ELDJARN (L.). — Métabolisme du disulfirame chez l'homme étudié par le sulfure radioactif.  
*Scand. J. clin. Lab. Invest.*, 1950, **2**, 198-201.
- [58] ELLIS (F. W.). — Comparative effects of tetraethylthiuram disulfide and diethyldithiocarbamic acid on ethanol metabolism.  
*Federation Proceeding*, 1953, **12**, 318.
- [59] EMERSON (G. A.), BROWN (R. G.), NASH (J. B.), MOORE (W. T.). — Species variation in preference for alcohol and in effects of diet or drugs on this preference.  
*J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1952, **106**, 384.
- [60] FAZEKAS (I. G.), RENGEI (B.), FAZEKAS (A. G.). — Die Wirkung der Nebennierenrindenfunktion auf die Aktivität der Alkoholdehydrogenase der Leber.  
*Arch. Toxicol.*, 1961, **19**, 229-236.
- [61] FEINGOLD (A.). — Influence of disulfiram on blood pressure response to sympathomimetic agents, histamine and acetylcholine (role of acetaldehyde).  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1954, **15**, 373-378.
- [62] FITZGERALD (M. G.), GADDIE (R.), MALINS (J. M.), O'SULLIVAN (D. J.). — Alcohol intolerance in patients receiving chlorpropamide. Communication à la réunion : Medical and scientific section of the british diabetic association. University collège-hospital medical school — Avril 1961.  
Analyse in *Brit. med. J.*, 1961, **2**, 1168.

- [63] FITZGERALD (M. G.), GADDIE (R.), MALINS (J. M.), O'SULLIVAN (D. J.). — Alcohol sensitivity in diabetics receiving chlorpropamide. *Diabetes*, 1962, **11**, 40-43.
- [64] FLYNN (P. A.). — Water and Electrolyte balance after alcohol ingestion. *Thèse Med. New-Haven*, 1958 — Analyse in : *Quart. J. Stud. Alcohol*, 1959, 20, 128-129.
- [65] FORNEY (R. B.), HULPIEU (H. R.). — Lack of effect of carbutamide (BZ 55) on the metabolism of alcohol. *Diabètes*, 1957, **6**, 28-30.
- [66] FORNEY (H. B.), HULPIEU (H. R.), HUGUES (F. W.). — The comparative enhancement of the depressant action of alcohol by eight representative ataractic and analgesic drugs. *Experientia*, 1962, **18**, 468-470.
- [67] FORSANDER (O.), KOHONEN (J.), SUOMALAINEN (H.). — Physiological alcohol consumption. *Quart. J. Stud. Alcohol*, 1958, **19**, 379-387.
- [68] FORSANDER (O.), VARTIA (O. K.), KRUSIUS (F. E.). — Experimentelle Studien über die biologische Wirkung von Alcohol — 1. Alcohol und Blutzucker. *Ann. Med. exp. Fenn.*, 1958, **36**, 416-423.
- [69] FORSANDER (O.), RAIHA (N.), SUOMALAINEN (H.). — Alkoholoxydation und Bildung von Acetoacetat in normaler und glykogenarmer intakter Rattenleber. *Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem.*, 1958, **312**, 243-248.
- [70] FUJIWARA (E.). — Ethanol metabolism and Antabuse action. *Folia pharmacol. Jap.*, 1953, **49**, 370-381.
- [71] GAMBASSI (G.), PIRELLI (A.). — Sul meccanismo dell'azione ipoglicemizzante dei sulfonamidici — II, Il comportamento del glutatione ematico dopo BZ 55. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1956, **32**, 261-263.
- [72] GILLEPSIE (R. J.), LUCAS (C. C.). — An unsuspected factor which influences consumption of alcohol by rats. *Nature (London)*, 1957, **180**, 1292-1293.
- [73] GIRARD (J. P.). — Action de l'alcool éthylique sur le métabolisme de la sérotonine. *Med. exp. (Basel)*, 1962, **7**, 287-295.
- [74] GONNARD (P.), PELOU (A.), NGUYEN (P. C.). — Action de la carbutamide (BZ 55) sur l'adréalinogénèse. *Bull. Soc. Biol. (Paris)*, 1959, **41**, 127-132.
- [75] GRAHAM (W. D.). — In vitro inhibition of liver aldehyde dehydrogenase by tetraethylthiuram disulphide. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1951, **3**, 160-168.
- [76] GRUBER (C. M.) JR., LASHICHENKO (Z.), SOO LEE (K.). — The effect of orally administered Antabuse on the sleeping time of mice, rats and rabbits given barbiturates, ether, chloroform, urethane, chloral hydrate, alcohol, or acetaldehyde by injection. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1954, **97**, 79-97.
- [77] HALD (J.), JACOBSEN (E.), LARSEN (V.). — Formation of acetaldehyde in the organism in relation to dosage of Antabuse (tetraethylthiuram-disulfide) and to alcohol concentration in blood. *Acta pharmacol.*, 1949 **5**, 179-188.

- [78] HALD (J.), LARSEN (V.). — The rate of acetaldehyde metabolism in rabbits treated with Antabuse (Tetraethylthiuram disulphide). *Acta pharmacol.*, 1949, **5**, 292-297.
- [79] HALD (J.), JACOBSEN (E.), LARSEN (V.). — The rate of acetaldehyde metabolism in isolated livers and hind limbs of rabbits treated with Antabuse (Tetraethylthiuram disulphide). *Acta pharmacol.*, 1949, **5**, 298-308.
- [80] HALD (J.), JACOBSEN (E.), LARSEN (V.). — The antagonism between alcohol and acetaldehyde in rabbits. *Acta pharmacol.*, 1952, **8**, 164-170.
- [81] HALD (J.), JACOBSEN (E.), LARSEN (V.). — The Antabuse effect of some compounds related to Antabuse and Cyanamide. *Acta pharmacol.*, 1952, **8**, 329-337.
- [82] HALD (J.), LARSEN (V.). — Antabuse treatment and ether anesthesia. *Acta pharmacol.*, 1952, **8**, 338-342.
- [83] HANDOVSKY (H.). — Au sujet des propriétés biologiques et pharmacodynamiques de l'acétaldéhyde. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1934, **117**, 238-241.
- [84] HARKNESS (W. D.), JOHNSTON (C. D.), WOODARD (G.). — Methods to evaluate in rats the antipathy to alcohol produced by antabuse and related compounds. *Fed. Proc.*, 1953, **12**, 328-329.
- [85] HAZARD (R.), CHEYMOL (J.). — Mouvement thérapeutique et nouveaux remèdes. *J. Pharm. Chim. (Paris)*, 1942, **2**, 131-136.
- [86] HAZARD (R.), PIGNARD (P.), MOUILLÉ (P.). — Sulfamides et acide paraaminobenzoïque. Action sur la glycémie du lapin et du chien, de l'association de cet acide au glybutamide (ou carbutamide). *Thérapie*, 1962, **17**, 645-650.
- [87] HEIM (R.). — Les champignons d'Europe. *Paris, N. Boubée*, 1952, 2 vol.
- [88] HEIM (R.). — Champignons toxiques et hallucinogènes. *Paris, N. Boubée*, 1963, 327 p.
- [89] HENRY (R. J.). — The mode of action of sulfonamides. *Review Séries*, 94, **2**, 1-285.
- [90] HIMWICH (H. E.), GALESBURG (I.). — The physiology of alcohol. *J. Amer. med. Ass.*, 1957, **163**, 545-549.
- [91] HOFSTETTER (J. R.), JACOTTET (H.). — Traitement du diabète par un nouvel hypoglycémiant le P 607. *Schweiz. med. Wschr.*, 1959, **89**, 134-135.
- [92] HOSOTTE (A.), CHAVANNE (J.). — Une nouvelle méthode de désintoxication des éthyliques chroniques. *Rev. Cps. Santé milit.*, 1958, **14**, 494-501.
- [93] HUANG (K. C.), KNOEFEL (P. K.), SHIMOMURA (L.), BUREN King (N.). — Some effects of alcohol on water and electrolytes in the dog. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1957, **109**, 90-98.
- [94] HUGHES (F. W.), FORNEY (R. B.). — Alcohol and caffeine in choice — discrimination tests in rats. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1961, **108**, 157-159.

- [95] HUGHES (F. W.), ROUNTREE (C. B.). — Influence of alcohol tranquilizer combinations on choice - discrimination in rats.  
*Arch. int. Pharmacodyn.*, 1961, **133**, 418-432.
- [96] HULPIEU (H. R.), CLARK (W. C.), ONYETT (H. P.). — Effect of thiamine deficiency produced by oxythiamine, by neopyrithiamine and by diet, on metabolism of alcohol.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1954, **15**, 189-206.
- [97] HUNTER (R. A.), MERIVALE (W. H.), SMITH (A. J.). — Disturbances of carbohydrate metabolism caused by barbiturates and alcohol.  
*Lancet (London)*, 1955, **269**, 1353-1355.
- [98] HUNTER (F. E.) Jr., LOWRY (O. H.). — The effects of drugs on enzyme systems.  
*Pharmacol. Rev.*, 1956, **8**, 89-135.
- [99] IDA (S.). — Experimental studies on the craving for alcohol — I. Alcoholic drive in mice following administration of saline.  
*Jap. J. Pharmacol.*, 1957, **6**, 87-93.
- [100] IDA (S.). — Experimental studies on the craving for alcohol — III. The relationship between alcoholic craving and carbohydrate metabolism.  
*Jap. J. Pharmacol.*, 1960, **10**, 15-20.
- [101] ISSELBACHER (K. J.), MC CARTHY (E. A.). — Effects of alcohol on the liver; mechanism of the impaired galactose utilization.  
*J. clin. Invest.*, 1960, **39**, 999-1000.
- [102] ISSELBACHER (K. J.), KRANE (J. M.). — Studies on the mechanism of the inhibition of galactose oxidation by ethanol.  
*J. biol. Chem.* 1961, **236**, 2394-2398.
- [103] JACOBSEN (E.), LARSEN (V.). — Site of the formation of acetaldehyde after ingestion of antabus (tetraethylthiuramdisulfide) and alcohol.  
*Acta pharmacol.*, 1949, **5**, 285-291.
- [104] JACOBSEN (E.). — Is acetaldehyde an intermediary product in normal metabolism?  
*Biochim. biophys. Acta*, 1950, **4**, 330-334.
- [105] JACOBSEN (E.). — The cause of the formation of acetaldehyde after ingestion of tetraethylthiuramdisulphide (Antabuse) and alcohol.  
*Ann. Med. exp. Fenn.*, 1950, **28**, 89-95.
- [106] JACOBSEN (E.). — The metabolism of ethyl alcohol.  
*Pharmacol. Rev.*, 1952, **4**, 107-135.
- [107] JANES (R. G.), ALERT (H. A.), PAUL (N. D.). — Influence of glucose and tolbutamide in the fasted animal.  
*Diabètes*, 1959, **8**, 466-471.
- [108] JEPSEN (N. P.), KORNER (B.). — Thiopental anaesthesia and Antabuse (Disulfiram).  
*Acta pharmacol.*, 1952, **8**, 418-420.
- [109] JOHNSON (P. C.), HENNES (A. R.), DRISCOLL (T.), WEST (K. M.). — Metabolic fate of chlorpropamide in man.  
*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, **74**, 459-472.
- [110] JOHNSTON (C. D.), PRICKETT (C. S.). — The production of carbon disulfide from tetraethylthiuram disulfide (Antabuse) by rat liver.  
*Biochim. biophys. Acta*, 1952, **9**, 219-221.

- [111] JOHNSTON (C. D.). — The in vitro reaction between tetraethylthiuram disulfide (Antabuse) and glutathione.  
*Arch. Biochem. Biophys.*, 1953, **44**, 249-251.
- [112] KALB (O.), KUSCHINSKY (G.), MUSCHOLL (E.). — Die positiv inotrope Wirkung von Teophyllin, Adrenalin und Strophantin am Papillarmuskel bei Schädigung durch Dinitrophenol, Azid, Chinin und Barbiturat.  
*Naunyn Schmiedberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1960, **238**, 525-533.
- [113] KELSEY-FRY (I.), WRIGHT (P. H.). — The action of hypoglycaemic sulphonylureas on carbohydrate metabolism in the fasted rat.  
*Brit. J. Pharmacol.*, 1957, **12**, 350-355.
- [114] KEPLINGER (M. L.), WELLS (J. A.). — The effect of disulfiram on the action and metabolism of paraldehyde.  
*J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1957, **119**, 19-25.
- [115] KERNER (E.), WESTERFELD (W. W.). — Effect of diet on rate of alcohol oxidation by the liver.  
*Proc. Soc. exp. Biol.*, 1953, **83**, 530-532.
- [116] KIESSLING (K. H.), TILANDER (K.). — Biochemical changes in rat tissues after prolonged alcohol consumption.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1961, **22**, 535-543.
- [117] KINARD (F. W.), NELSON (G. H.), HAY (M. G.). — Catalase activity and ethanol metabolism in the rat.  
*Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1956, **92**, 772-773.
- [118] KINARD (F. W.) and COX (E. C.). — Effect of insulin on ethanol metabolism in normal and alloxan diabetic dogs.  
*Quart J. Stud. Alcohol*, 1958, **19**, 375-378.
- [119] KIRTLEY (W. R.). — Occurrence of sensitivity and side reactions following carbutamide.  
*Diabètes*, 1957, **6**, 72-74.
- [120] KINARD (F. W.), HAY (M. G.). — Effect of ethanol administration on brain and liver enzyme activities.  
*Amer. J. Physiol.*, 1960, **198**, 657-658.
- [121] KISSEL (P.), DEBRY (G.), GUIBERT (A.), VITTE (J. P.). — Résultats du traitement de 160 diabétiques par le chlorpropamide.  
*Presse médicale*, **69**, 1961, 2365-2367.
- [122] KISSEL (P.), DEBRY (G.), ROYER (R.). — Le syndrome vasomoteur des sulfamides hypoglycémisants.  
*Le Diabète*, 1962, **4**, 151-155.
- [123] KJELDGAARD (N. O.). — Inhibition of aldehyde oxidase from liver by tetraethylthiuram disulphide (Antabuse).  
*Acta Pharmacol.*, 1949, **5**, 397-403.
- [124] KLEINSORGE (H.), BERGMANN (M.). — Vergleichende Untersuchungen von Blutspiegel und Harnausscheidung peroraler Antidiabetika bei Lebergesunden und Kranken.  
*Z. ges. inn. Med.*, 1961, **16**, 961-964.
- [125] KOLODNY (A. L.). — Side effects produced by alcohol in a patient receiving furazolidone.  
*Maryland med. J.*, 1962, **11**, 248.
- [126] KOPPANYI (T.), CANARY (J. J.), MAENGWYN-DAVIES (G. D.). — Problems in acute alcohol poisoning.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1961, **1** suppl., 24-36.

- [127] KORABLEV (M. V.). — Viliianie polisul'fidov gruppy tiurama na techenie i is khod alkogol'noi intoksikatsii.  
*Farmakol. i. Toksikol. (Moskva)*, 1959, **22**, 259-261.
- [128] Mc. LAMORE (W. M.), FANELLI (G. M.), P'AN (S. Y.), LAUBACH (G. D.). — Hypoglycemic sulfonylureas : effect of structure on activity.  
*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, **74**, 443-448.
- [129] LANGE (K.), Collab. KUHNE (S.). — Blutzucker und Blutalkoholspiegel bei weissen Ratten nach Alkoholbelastung und toxischer leberschädigung.  
*Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem.*, 1961, **323**, 38-42.
- [130] LANGE (K.), Collab. tech. KUHNE (S.). — Blutzucker und Blutalkoholspiegel bei weissen Ratten nach Alkoholbelastung und toxischer leberschädigung. — I. Blutzuckerspiegel.  
*Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem.*, 1960, **321**, 49-56.
- [131] LAPP (Ch.). — La cinétique des éliminations. Techniques de calcul de l'hémikrèse et de la protorrhée.  
*Prod. pharm.*, 1956, **11**, 87 et 162.
- [132] LAPP (Ch.). — Sulfamides antidiabétiques. Leur stockage et leur élimination.  
*Sem. Hôp. (Sem. théor.)*, 1961, **37**, 801-807.
- [133] LARSEN (J. A.), MADSEN (J.). — Inhibition of ethanol metabolism by oral antidiabetics.  
*Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1962, **109**, 120-122.
- [134] LAUBIE (E.). — Les moyens de désintoxication alcoolique.  
*J. Méd. Bordeaux*, 1957, **134**, 44-49.
- [135] LAÜPPIE (E.). — Antabusähnliche Wirkung von Irgapyrin.  
*Schweiz. med. Wschr.*, 1954, **84**, 1281-1283.
- [136] Mc LEARN (G. E.), RODGERS (D. A.). — Genetic factors in alcohol preference of laboratory mice.  
*J. Comp. physiol. Psychol.*, 1961, **54**, 116-119.
- [137] LEBON (J.), CLAUDE (R.). — Les sulfamides hypoglycémians.  
*Algérie méd.*, 1959, **63**, 159-162.
- [138] LECOQ (R.). — Le rôle de l'acétaldéhyde dans les manifestations liées aux perturbations du métabolisme de l'alcool éthylique.  
*C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1949, **229**, 852-854.
- [139] LECOQ (R.), CHAUCHARD (P.), MAZOUÉ (H.). — Contribution à l'étude du mode d'action du disulfure de tétraéthylthiuram et de l'apomorphine dans le traitement de l'alcoolisme chronique.  
*C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1949, **229**, 1261-1263.
- [140] LEDERER (J.), DE MEYER (R.). — Influence de l'ingestion prolongée de BZ 55 à faible dose chez le rat.  
*Ann. Endocr. (Paris)*, 1957, **18**, 252-257.
- [141] LE MAGNEN (J.), MARFAING-JALLAT (P.). — Le rôle des afférences buccales dans le déterminisme des consommations spontanées d'alcool chez le rat.  
*J. Physiol. (Paris)*, 1961, **53**, 407-408.
- [142] LE MAGNEN (J.). — Alcool et régulation dyspique.  
*C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1962, **254**, 741-743.
- [143] LENZ (H.). — Zur Ursache der fehlenden Antabus Alkohol Reaktion.  
*Wien. klin. Wschr.*, 1957, **69**, 743-745.

- [144] LESTER (D.), CONWAY (E. J.), MANN (N. M.). — Evaluation of antidotes (iron preparations and ascorbic acid) for alcohol reaction syndrome in patients treated with disulfiram.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1952, **13**, 1-8.
- [145] LESTER (D.), GREENBERG (L. A.). — Nutrition and etiology of alcoholism; effect of sucrose saccharine and fat on self selection of ethyl alcohol by rats.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1952, **13**, 553-560.
- [146] LESTER (D.). — Endogenous ethanol. A review.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1961, **22**, 554-574.
- [147] LESTER (D.). — The concentration of apparent endogenous ethanol.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1962, **23**, 17-25.
- [148] LEWIS (W.), SCHWARTZ (L.). — An occupational agent (n-butyl-raldoxime) causing reaction to alcohol.  
*Med. Ann. D. C.*, 1956, **25**, 485-490.
- [149] LICKINT (F.). — Über die Auslösung abnormer Alkohol Reaktionen durch Medikamente, zugleich eine Warnung für Verkehrsteilnehmer.  
*Therapiewoche*, 1957, **7**, 414-418.
- [150] LISBOA (P. E.), CASTEL-BRANCO (N.), SÀ MARQUES (M. M.). — Anorexia for alcohol, a side effect of phenethylbiguanide.  
*Lancet*, 1961, **2**, 678.
- [151] LISBOA (P. E.), CASTEL-BRANCO (N.), SÀ MARQUES (M. M.). — Anorexia para bebidas alcoolicas, um efeito ainda não descrito da administracao de fenformina.  
*J. Med. (Porto)*, 1961, **44**, 113-116.
- [152] LIST (PH.), REITH (H.). — Der Faltentintling Coprinus Atramentarius Bull., und seine dem Tetraäthylthiuramdisulfid ähnliche Wirkung.  
*Arzneimittel-Forsch.*, 1960, **10**, 34-40.
- [153] LITWACK (G.), WILLIAMS (J. N.), FEIGELSON (P.), ELVEHJEM (C. A.). — Xanthine oxidase and liver nitrogen variation with dietary protein.  
*J. biol. Chem.*, 1950, **187**, 605-611.
- [154] LODI (F.). — Incidenza dell'etilenbisditiocarbammato di Zinco sul metabolismo dell'alcool.  
*Minerva med.-leg.*, 1961, **81**, 150-152.
- [155] LOUBATIERES (A.), FRUTEAU DE LACLOS (C.), MARIANI (M. M.), SASSINE (A.). — Sur l'importance du maintien des fonctions exocrine et endocrine du pancréas pour la bonne tolérance de certains sulfamides et la manifestation de leur action hypoglycémiante.  
*C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1960, **154**, 173-175.
- [156] LOWENSTEIN (J.), MORGAN (T. E.). — Deposition in the body of Carbon derived from ethyl alcohol.  
*Stanf. med. Bull.*, 1957, **15**, 14-16.
- [157] MADSEN (J.), LARSEN (J.A.). — The effect of tolbutamide on alcohol elimination.  
*Nord. Med.*, 1961, **66**, 1540-1542.
- [158] MAGGI (C.), RODARI (T.), GAMBA (G.). — Modificación de la glucagonemia producida por el tratamiento con clorpropamida en los enfermos diabeticos.  
*Rev. iber. Endocr.*, 1962, **9**, 93-95.

- [159] MAGNIN (P.), DRUTEL (P.), LAMARCHE (M.). — Utilisation de l'hémoréflexotométrie continue pour l'étude expérimentale des substances vasomotrices.  
*Thérapie*, 1962, **17**, 1017-1026.
- [160] MALLACH (H. J.). — Experimentelle Untersuchung über die Wirkung eines Alcohol-Ernüchterungsmittels.  
*Arzneimittel-Forsch.*, 1959, **9**, 389-390.
- [161] MALLACH (H. J.), ROESELER (P.). — Beobachtungen und Untersuchungen über die gemeinsame Wirkung von Alkohol und Kohlenmonoxyd.  
*Arzneimittel-Forsch.*, 1961, **11**, 1004-1008.
- [162] MARCONI (J.), SOLARI (G.), GAETE (S.), PIAZZA (L.). — Comparative study of the effects of disulfiram and calcium carbimide — I. Side effects.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1960, **21**, 642-654.
- [163] MARCONI (J.), SOLARI (G.), GAETE (S.), PIAZZA (L.). — Clinical study of the effects of disulfiram and calcium carbimide. — II. Reaction to alcohol.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1961, **22**, 46-51.
- [164] MARDONES (J.), SEGOVIA (N.), HEDERRA (A.), ALCAÍNO (F.). — Influence of succinylsulfathiazole (sulfonamide) on effect of a lipoic or thioctic acid on voluntary alcohol intake of rats depleted of factor N<sub>1</sub>.  
*Acta physiol. lat.-amer.*, 1953, **3**, 140-143.
- [165] MARDONES (R.), SEGOVIA (N.), HEDERRA (A.). — Heredity of experimental alcohol preference in rats; coefficient of heredity.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1953, **14**, 1-2.
- [166] MARDONES (J.), SEGOVIA (N.), ALCAÍNO (F.), HEDERRA (A.). — Effect of synthetic thioctic or alpha lipoic acid on the voluntary alcohol intake of rats.  
*Science*, 1954, **119**, 735-736.
- [167] MARDONES (J.), SEGOVIA-RIQUELME (N.), HEDERRA (A.), ALCAÍNO (F.). — Effect of some self-selection conditions on the voluntary alcohol intake of rats.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1955, **16**, 425-437.
- [168] MARDONES (J.). — Experimentally induced changes in the free selection of ethanol.  
*Int. Rev. Neurobiol.*, 1960, **2**, 41-76.
- [169] MARSHALL (E. K.) Jr., OWENS (A. H.) Jr. — Rate of metabolism of ethyl alcohol in the mouse.  
*Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1955, **89**, 573-576.
- [170] MASCIOCCHI (A.). — Associazione degli antiistaminici di sintesi al tetraetiltiuramdisolfuro nella terapia di condizionamento dell'alcolismo.  
*Neurone*, 1954, **2**, 163-176.
- [171] MASSE (G.), HERBEUVAL (R.), CHOLLOT (M. L.). — Étude de l'élimination urinaire des catécholamines chez le rat pendant la diurèse induite par l'alcool éthylique.  
*C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1961, **155**, 1528-1529.
- [172] MAUPIN (B.). — La Sérotonine.  
*Biol. méd.*, 1960, **49**, 75-164.

- [173] MAYNARD (L. S.), SCHENKER (V. J.). — Monoamine oxidase inhibition by ethanol in vitro.  
*Nature (London)*, 1962, **196**, 575-576.
- [174] MAZUR (A.), LITT (I.), SHORR (E.). — The relation of sulfhydryl groups in ferritin to its vasodepressor activity.  
*J. biol. Chem.*, 1950, **187**, 485-495.
- [175] MERLEVEDE (E.), CASIER (H.). — Teneur en sulfure de carbone de l'air expiré chez des personnes normales ou sous l'influence de l'alcool éthylique au cours du traitement par l'Antabuse (Disulfiram) et le diéthylldithiocarbamate de soude.  
*Arch. int. Pharmacodyn.*, 1961, **132**, 427-453.
- [176] MESNARD (P.). — La Chimiothérapie antidiabétique. Chimie et pharmacologie des sulfamides hypoglycémiantes.  
*J. Méd. Bordeaux*, 1957, **134**, 1320-1332.
- [177] MEYER (A.). — Antabussähnliche Wirkung von Irgapyrin.  
*Schweiz. med. Wschr.*, 1955, **85**, 94.
- [178] MIGLIORINI (R. H.), PHENHOS (J. C.). — Action de l'éther sur l'hypoglycémie par les sulfamides.  
*C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1957, **151**, 1750-1751.
- [179] MILHAUD (G.), AUBERT (J. P.). — Étude cinétique du métabolisme du glucose et de l'éthanol radioactifs par la levure de boulangerie.  
*C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1955, **241**, 525-527.
- [180] MIRONE (L.). — Dietary deficiency in mice in relation to voluntary alcohol consumption.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1957, **18**, 552-560.
- [181] MIRONE (L.). — The effect of ethyl alcohol on growth and voluntary consumption of alcohol by successive generations of mice.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1958, **19**, 388-393.
- [182] MIRONE (L.). — Water and alcohol consumption by mice.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1959, **20**, 24-27.
- [183] MOONEY (H. B.), COHEN (S.), DITMAN (K. S.), MAC ANDREW (C.). — Methoxydione in the treatment of chronic alcoholics.  
*J. new Drugs*, 1961, **1**, 35-38.
- [184] MOORE (W. T.), MOORE (B. M.), NASH (J. B.), EMERSON (G. A.). — Effects of maze running and sonic stimulation on voluntary intake of albino rats.  
*Texas. Rep. Biol. Med.*, 1952, **10**, 59-65.
- [185] MOORE (W. T.), MOORE (B. M.), NASH (J. B.), EMERSON (G. A.). — Effect of amphetamine sulfate on voluntary choice of alcohol in albino rats.  
*Texas. Rep. Biol. Med.*, 1952, **10**, 406-413.
- [186] MUSTAKALLIO (K. K.), SAIKKONEN (J. I.). — Histochemical alterations in succinic dehydrogenase activity of rat tissues following administration of disulfiram.  
*Acta path. microbiol. scand.*, 1955, **37**, 398-406.
- [187] MYERS (R. D.). — Changes in learning, extinction, and fluid preferences as a function of chronic alcohol consumption in rats.  
*J. comp. physiol. Psychol.*, 1961, **54**, 510-516.
- [188] MYERS (R. D.), CAREY (M.). — Preference factors in experimental alcoholism.  
*Science*, 1961, **134**, 469-470.

- [189] MYERS (R. D.). — Alcohol choice in Wistar and G4 rats as a function of environmental temperature and alcohol concentration.  
*J. comp. physiol. Psychol.*, 1962, **55**, 606-609.
- [190] MYERS (R. D.). — Effects of meprobamate on alcohol preference and on the stress of response extinction in rats.  
*Psychol. Rep.*, 1961, **8**, 385-392.
- [191] NIBLO (G.), NOWINSKI (W. W.), ROARK (D.). — Effects of ascorbic acid in Antabuse-alcohol reactions.  
*Dis. nerv. Syst.*, 1951, **12**, 340-343.
- [192] NOWINSKI (W. W.), EWING (P. L.). — Effect of tetraethylthiuram disulfide (Antabus) on the alcohol metabolism in vivo.  
*Texas. Rep. Biol. Med.*, 1953, **11**, 597-601.
- [193] OTTO (H.). — Studien über den Glutathionspiegel im Blut bei Diabetikern unter anwendung der peroralen Antidiabetika.  
*Z. ges. inn. Med.*, 1957, **12**, 936-940.
- [194] OWENS (A. H.) Jr., MARSHALL (E. K.) Jr. — The Metabolism of ethyl alcohol in rat.  
*J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1955, **115**, 360-370.
- [195] PALAZZO-ADRIANO (M.). — Modificazioni del metabolismo glicidico indotte associando alla N(4metil-benzensulfonil)N<sub>1</sub>-butilurea. la cisteamine o l'acido tioctico.  
*Arch. ital. Sci. farmacol.*, 1959, **9**, 356-359.
- [196] PAULET (G.). — L'intoxication cyanhydrique et son traitement.  
*Paris, Masson*, 1960, 114 p.
- [197] PELAEZ (E.), SEGOVIA (N.), MARDONES (J.). — Influencia del consumo de alcohol ad libitum sobre el crecimiento de la rata blanca.  
*Bol. Soc. Biol. Santiago*, 1949, **6**, 58-60.
- [198] PERMAN (E. S.). — The effect of ethyl alcohol on the secretion from the adrenal medulla of the cat.  
*Acta physiol. Scand.*, 1960, **48**, 323-328.
- [199] PERMAN (E. S.). — Effect of ethanol and hydration on the urinary excretion of adrenaline and noradrenaline and on the blood sugar of rats.  
*Acta physiol. Scand.*, 1961, **51**, 68-74.
- [200] PERMAN (E. S.). — Studies on the antabuse-alcohol reaction in rabbits.  
*Acta physiol. Scand.*, 1962, **55**, supplément, 190.
- [201] PETER (H.). — Alkohol und sedativa.  
*Dtsch. Z. gerichtl. Med.*, 1939, **31**, 113-154.
- [202] POLONOVSKI (M.), BOULANGER (P.), MACHEBŒUF (M.), ROCHE (J.).  
*Biochimie médicale*, 6<sup>e</sup> éd. Paris, Masson et C<sup>ie</sup>, 3 vol.
- [203] PRICKETT (C. S.), JOHNSTON (C. D.). — In vivo production of carbon disulfide from tetraethylthiuramdisulfide.  
*Biochim. biophys. Acta*, 1953, **12**, 542-546.
- [204] PRIETO (R.), VARELA (A.), MARDONES (J.). — Influence of oral administration of thyroid powder on the voluntary alcohol intake by rats.  
*Acta physiol. lat.-amer.*, 1958, **8**, 203.

- [205] PURDY (M. B.), JORDAN (G. L.). — The effect of restricted food intake, thiamin deficiency and riboflavin deficiency on the voluntary consumption of ethanol by the albino rat.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1962, **23**, 549-556.
- [206] RABY (K.). — Potassium concentration in blood during antabuse-alcohol reaction.  
*Acta pharmacol.*, 1952, **8**, 85-100.
- [207] RABY (K.). — Relation of blood acetaldehyde level to clinical symptoms in disulfiram-alcohol reaction.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1954, **15**, 21-32.
- [208] RABY (K.). — Investigations of acid base balance of blood during disulfiram-alcohol reaction.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1954, **15**, 207-219.
- [209] RABY (K.). — The antabus-alcohol reaction. Summary of clinical and experimental investigations.  
*Dan. med. Bull.*, 1956, **3**, 168-171.
- [210] Rash after alcohol — Any questions.  
*Brit. med. J.*, 1961, **1**, 690.
- [211] RASPOPOVA (T. V.), ZAIKONNIKOVA (I. V.). — Vilyaniye spirta na dykhaniye na fone deistviya morfina, uretana, i barbituratov.  
*Farmakol. i. Toksikol. (Moskva)*, 1955, **6**, 27-29.
- [212] RATHOD (N. H.). — Toxic effects of disulfiram therapy.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1958, **19**, 418-427.
- [213] RAVEL (J. M.), FELSING (B.), LANDSFORD (E. M.) Jr., TRUBEY (R. H.), SHIVE (M.). — Reversal of alcohol toxicity by glutamine.  
*J. biol. Chem.*, 1955, **214**, 497-501.
- [214] Reaction to alcohol and chloral hydrate (Questions and answers).  
*J. Amer. med. Ass.*, 1958, **167**, 273.
- [215] REQUET (A.), REVOL (L.). — Une nouvelle cure de l'alcoolisme.  
*Presse med.*, 1949, **57**, 966-967.
- [216] RICHTER (C. P.). — Loss of appetite for alcohol and alcoholic beverage produced in rats by treatment with thyroid preparations.  
*Endocrinology*, 1956, **59**, 472-478.
- [217] RODGERS (D. A.), Mc CLEARN (G. E.). — Mouse strain differences in preference for various concentrations of alcohol.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1962, **23**, 26-33.
- [218] ROGERS (L. L.), PELTON (R. B.), WILLIAMS (R. J.). — Voluntary consumption by rats following administration of glutamine.  
*J. Biol. Chem.*, 1955, **214**, 503-506.
- [219] ROGERS (L. L.), PELTON (R. B.), WILLIAMS (R. J.). — Amino acid supplementation and voluntary alcohol consumption by rats.  
*J. biol. Chem.*, 1956, **220**, 321-323.
- [220] ROGERS (L. L.), PELTON (R. B.). — Effect of behavior altering drugs on alcohol consumption by rats.  
*Texas. Rep. biol. Med.*, 1958, **16**, 133-136.
- [221] ROSE (W.), JAEHN (C.). — Untersuchungen zur sulfhydrylgruppen freilegenden Wirkung peroraler Antidiabetika.  
*Aerztl. Forsh.*, 1961, **15**, 493-497.

- [222] ROSENFELD (G.). — Potention of the action and acute toxicity of alcohol by primary aromatic monoamines.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1960, **21**, 584-596.
- [223] ROSENFELD (G.). — Inhibitory influence of ethanol on serotonin metabolism.  
*Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1960, **103**, 144-149.
- [224] ROOT (M. A.). — Pharmacology of carbutamide (p. aminophenyl sulfonylbutylcarbamide).  
*J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1957, **119**, 468-478.
- [225] ROYER (P.), HACQUARD, BALLAND, RAYEL. — Aperçu comparatif sur les médications créant des réactions d'intolérance à l'alcool.  
*Rev. méd. Nancy*, 1960, **85**, 697-701.
- [226] ROYER (P.), POIRÉ (R.), COLMART (Ch.), THOUVENOT (P.). — Prophylaxie de la récédive alcoolique par le charbon animal.  
*Rev. méd. Nancy*, 1961, **86**, 1173-1180.
- [227] ROYER (R.), DEBRY (G.), LAMARCHE (M.). — Recherches expérimentales sur les réactions vasomotrices à l'alcool après administration de quelques sulfamides hypoglycémiants.  
*Thérapie*, 1962, **17**, 989-997.
- [228] ROYER (R.), LAMARCHE (M.), DEBRY (G.). — Étude expérimentale de l'effet Antabuse du chlorpropamide.  
*C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1962, **156**, 305-307.
- [229] ROYER (R.), LAMARCHE (M.), DEBRY (G.). — Comparaison de la consommation spontanée d'alcool chez le rat sous l'influence de quelques sulfamides hypoglycémiants.  
*C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1963, **157**, 161-163.
- [230] SALCEDO (I. G.) de. — The clinical results of the treatment of diabetes mellitus with chlorpropamide.  
*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, **74**, 891-899.
- [231] SANTINI (E.). — Segnalazione di un farmaco ad attività divezzante per l'abuso delle bevande alcoliche, del tabacco e del caffè.  
*Minerva med.*, 1962, **53**, 453-455.
- [232] SASS (M. D.), HANDELSMAN (M. B.). — In vivo, effect of insulin and chlorpropamide on certain liver enzymes in rats.  
*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, **74**, 482-489.
- [233] SAUTET (J.), DESANTI (E.), ALDIGHIERI (J.), ALDIGHIERI (R.), ARNAUD (G.). — Nouvelle contribution à l'étude de l'alcoolisme chez les rats blancs.  
*Rev. Path. gén.*, 1960, **60**, 1619-1622.
- [234] SEGOVIA-RIQUELME (N.), VITALE (J. J.), HEGSTED (D. M.), MARDONES (J.). — Alcohol metabolism in "drinking" and "non drinking", rats.  
*J. biol. Chem.*, 1956, **223**, 399-403.
- [235] SEGOVIA-RIQUELME (N.), CAMPOS (I.), SOLODSKOWSKA (W.), GONZALEZ (G.), ALVARADO (R.), MARDONES (J.). — Metabolism of labeled ethanol, acetate, pyruvate, and butyrate in "drinker" and "non drinker" rats.  
*J. biol. Chem.*, 1962, **237**, 2038-2040.
- [236] SEIBERT (R. A.), HUGGINS (R. A.), BRYAN (A. R.). — The rôle of acetaldehyde in TETD ethyl-alcohol syndrome.  
*Arch. int. Pharmacodyn.*, 1952, **89**, 426-433.

- [237] SIGNORELLI (S.). — Tolerance for alcohol in patients on chlorpropamide.  
*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, **74**, 900-903.
- [238] SIMONART (A.). — Éléments de Pharmacodynamie et de Thérapeutique, 6<sup>e</sup> éd.  
*Bruxelles, Brepols*, 1958, 857 p.
- [239] Simposia sui nuovi farmaci antidiabetici : Valutazione clinica della terapia con carbutamide e tolbutamide.  
*Minerva med.*, 1958, **49**, 1447-1492, 1509-1511.
- [240] SMITH (J. A.), WOLFORD (J. A.), WEBER (M.), Mc LEAN (D.). — Use of citrased calcium carbimide (Temposil) in treatment of chronic alcoholism.  
*J. Amer. med. Ass.*, 1957, **165**, 2181-2183.
- [241] SMITH (M. E.), NEWMAN (H. W.). — The rate of ethanol metabolism in fed and fasting animals.  
*J. biol. Chem.*, 1959, **234**, 1544-1549.
- [242] SMITH (A. A.), WORTIS (S. B.). — Formation of tryptophol in the disulfiram-treated rat.  
*Biochim. biophys. Acta*, 1960, **40**, 569-570.
- [243] STAUB (H.). — Beiträge zum Antabuse-Problem; der Einfluss von Athylalkohol auf den Sauerstoffverbrauch weisser Mäuse vor und nach Behandlung mit Thiuram-disulfid-Derivaten.  
*Helv. physiol. pharmacol. Acta*, 1955, **13**, 121-140.
- [244] STOETTER (G.). — Expériences d'une année et demie de traitement du diabète par voie orale par le D 860 (Rastinon).  
*Ann. Endocr. (Paris)*, 1957, **18**, 295-308.
- [245] STUHLFAUTH (K.), ENGELHARDT-GÖLKE (A.), SCHAFFRY (J.). — Untersuchungen über den enzymatischen Alkoholabbau beim Menschen unter besonderer berücksichtigung des Intermediärstoffwechsels.  
*Klin. Wschr.*, 1955, **33**, 888-894.
- [246] TEOHAROV (B.), VELITCHKOV (V.), STEPHANOWA (Z.). — Histochemical research on the changes in the activity of various enzymes under the influence of low concentrations of alcohol in cellular tissue cultures.  
*Ann. Histochim.*, 1961, **6**, 523-525.
- [247] TIPTON (D. L.) JR., SUTHERLAND (V. C.), BURBRIDGE (T. N.), SIMON (A.). — Effect of chlorpromazine on blood level of alcohol in rabbits.  
*Amer. J. Physiol.*, 1961, **200**, 1007-1010.
- [248] TOBACH (M. A.). — Individual differences in behavior and alcohol consumption in the rat.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1957, **18**, 19-29.
- [249] TOLONELLI (E.), BACCI (L.). — Alcuni aspetti negativi del trattamento del diabete mellito con le sulfaniluree ipoglicemicizzanti.  
*Minerva Med.*, 1958, **49**, 1473-1474.
- [250] TRAEGER (J.), FREYCON (M. T.), MICHAUD (P.). — Sulfamide anti-diabétique à structure chimique retard. — III. Essais cliniques du phenbutamide.  
*Thérapie*, 1959, **14**, 876-884.
- [251] TREMOLIERES (J.), CARRE (L.). — Démonstration d'un système peroxydasique oxydant l'alcool chez l'alcoolique.  
*C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1960, **251**, 2785-2787.

- [252] TREMOLIERES (J.), CARRE (J.). — Induction d'un système peroxydasique oxydant l'éthanol par injection d'éthanol au rat à des doses toxiques.  
*C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1962, **156**, 458-461.
- [253] TROPEANO (L.), BELFIORE (F.), DI STEFANO (S.). — Inibizione esercitata dalle solfaniluree sulla attività succinico deidrasica di omogenati di cuore di cavia.  
*Boll. Soc. ital. Biol. Sper.*, 1960, **36**, 491-495.
- [254] TROPEANO (L.), BELFIORE (F.), DI STEFANO (S.). — Inibizione esercitata dalle solfaniluree sulla attività argininasica di omogenati di fegato di cavia.  
*Boll. Soc. ital. Biol. Sper.*, 1960, **36**, 495-498.
- [255] TROPEANO (L.), BELFIORE (F.), DI STEFANO (S.). — Esclusione di una evidente azione inibente delle solfaniluree sulla attività aldolasica di omogenati di fegato di cavia.  
*Boll. Soc. ital. Biol. Sper.*, 1960, **36**, 498-501.
- [256] TROPEANO (L.), BELFIORE (F.), DI STEFANO (S.). — Azione della carbutamide e della chlorpropamide sulla attività lattico deidrogenasica di omogenati di cuore di cavia.  
*Boll. Soc. ital. Biol. Sper.*, 1960, **36**, 501-503.
- [257] TROPEANO (L.), BELFIORE (F.), DI STEFANO (S.). — Ulteriore contributo allo studio delle interferenze esercitate dalle solfaniluree sulle attività succinico deidrasica ed aldolasica di omogenati di organi di cavia.  
*Boll. Soc. ital. Biol. Sper.*, 1960, **36**, 1322-1326.
- [258] TROQUET (J.). — Le disulfirame est-il un libérateur de l'histamine endogène?  
*C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1958, **152**, 1605-1606.
- [259] TROQUET (J.), LECOMTE (J.). — Sur la nature histaminique des accidents dus au disulfirame.  
*Rev. belge Path.*, 1960, **27**, 180-188.
- [260] TRUITT (E. B.) JR., DURITZ (G.), MORGAN (A. M.), PROUTY (R. W.). — Disulfiramlike actions produced by hypoglycemic sulfonylurea compounds.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1962, **23**, 197-207.
- [261] TULLOCH (J. A.), JAMAICA (B. W. I.). — A Multiplicity of reactions to carbutamide. Thérapy-report of a case.  
*Diabètes*, 1958, **7**, 316-319.
- [262] VALCKE (R.). — Influence de substances pharmacologiques sur le métabolisme de l'alcool éthylique, de l'acétaldéhyde et de l'acétate de sodium radioactifs.  
*Arch. int. Pharmacodyn.*, 1960, **125**, 232-235.
- [263] VANET (G.). — Aspect clinique et biologique d'une thérapeutique de l'alcoolisme par le charbon animal. 169 ff. dactyl.  
*Thèse Méd. Nancy*, 1959, n° 48.
- [266] VIEILLEFOSSE (R.), WEIZMANN (H.). — Travaux récents sur le traitement de l'alcoolisme par le disulfirame.  
*Rev. Alcool.*, 1957, **4**, 142-156.
- [265] VITALE (J. J.), HEGSTED (D. M.), Mc GRATH (H.), GRABLE (E.), ZANCHECK (N.). — The effect of acetate, pyruvate, and glucose on alcohol metabolism.  
*J. Biol. Chem.*, 1954, **210**, 753-759.

- [266] WAGNER (H. J.). — Beeinflussung des intermediären Stoffwechsels durch verschiedene Medikamente und nach folgende Alkoholgaben.  
*Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.*, 1957, **46**, 575-582.
- [267] WAGNER (H. J.). — Einfluss von Medikamente auf den Acetaldehydspiegel im Blut nach Alkoholzufuhr; enzymatische Bestimmung des Acetaldehyd.  
*Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.*, 1957, **46**, 70-78.
- [268] WAHL (M.). — A propos des effets sur le foie des sulfamides hypoglycémiants.  
*Bull. Acad. nat. Méd. (Paris)*, 1962, **146**, 131-133.
- [269] WALLENFELS (K.), SUMM (H. D.). — Hemmung und Aktivierung von DPN-abhängigen Zinkenzymen durch blutzuckersenkende Sulfonylharnstoffverbindungen.  
*Klin. Wschr.*, 1957, **35**, 849-851.
- [270] WALLGREN (H.). — Sex difference in ethanol tolerance of rats.  
*Nature, (London)*, 1959, **184**, 726-727.
- [271] WALLGREN (H.), ARVOLA (A.), SAMMALISTO (L.). — The tiltingplane test of alcohol intoxication in rats.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1960, **21**, 698-700.
- [272] WALLGREN (H.), LINDBOHN (R.). — Adaptation to ethanol in rats with special reference to brain tissue respiration.  
*Biochem. Pharmacol.*, 1961, **8**, 423-424.
- [273] WARSON (M. D.), FERGUSON (J. K. W.). — Effects of cyanamide and ethanol on bleeding weight and blood acetaldehyde in mice and rats.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1955, **16**, 607-613.
- [274] WARTBURG (J. P.) von, BERLI (W.), AEBI (H.). — Der Einfluss langdauern der Athylalkohol-belastung auf die Katecholaminausscheidung im Harn der Ratte.  
*Helv. Med. Acta*, 1961, **28**, 89-98.
- [275] WARTBURG (J. P.) von, RÖTHLISBERGER (M.), EPPENBERGER (H. M.). — Hemmung der Athylalkoholoxydation durch Fuseöle.  
*Helv. Med. Acta*, 1961, **28**, 696-704.
- [276] WEST (K. M.), JONSON (P. C.). — Metabolism and relative hypoglycemic potencies of four sulfonylureas in man.  
*Diabètes*, 1960, **9**, 454-458.
- [277] WESTERFELD (W. W.), LAWROW (J.). — Effect of caloric restriction and thiamine deficiency on voluntary consumption of alcohol by rats.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1953, **14**, 378-384.
- [278] WESTERFELD (W. W.). — The metabolism of alcohol.  
*Texas. Rep. Biol. et Med.*, 1955, **13**, 559-577.
- [279] WIER (J. K.), TYLER (V. E.) Jr. — An investigation of Coprinus atramentarius for the presence of disulfiram.  
*J. Amer. pharm. Ass. (Sci.)*, 1960, **49**, 426-429.
- [280] WILLIAMS (R. J.), BERRY (L. J.), BEERSTECHER (E.) Jr. — Genetotrophic diseases; Alcoholism.  
*Texas. Rep. Biol. Med.*, 1950, **8**, 238-256.
- [281] WILLIAMS (R. J.), BEERSTECHER (E.) Jr., BERRY (L. J.). — The concept of genetotrophic disease.  
*Lancet (London)*, 1950, **258**, 287-289.

- [282] WILLIAMS (R. J.), PELTON (R. B.), ROGERS (L. L.). — Dietary deficiencies in animals, in relation to voluntary alcohol and sugar consumption.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1955, **16**, 234-244.
- [283] WITTENHAGEN (G.), MOHNIKE (G.), LANGENBECK (W.). — Beiträge zu Abbau und Ausscheidung von N-(4-methyl-benzolsulfonyl)-N'-butylharnstoff (D 860).  
*Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem.*, 1959, **316**, 157-163.
- [284] ZARROW (M. X.), ADUSS (H.), DENISON (M. E.). — Failure of the endocrine system to influence alcohol choice in rats.  
*Quart. J. Stud. Alcohol*, 1960, **21**, 400-412.
- [285] ZBINDEN (G.), PLETSCHER (A.). — Experimentelle Untersuchungen über 5 Hydroxytryptamin Gehalt und enterochromaffine Zellen bei chronischer Reizung des Magen-Darm Traktes durch Äthylalkohol.  
*Schweiz. Z. allg. Path.*, 1958, **21**, 1137-1144.
- [286] ZIEGLER (E.), MEYER (H. J.). — Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Antabuswirkung.  
*Arch. int. pharmacodyn.*, 1959, **123**, 34-47.

Liste de correspondance des dénominations des principaux produits  
utilisés dans le travail

| Dénomination commune         | Référence de<br>laboratoire | Nom<br>commercial    | Laboratoire                         |
|------------------------------|-----------------------------|----------------------|-------------------------------------|
| Carbutamide . . . . .        | BZ 55                       | Glucidoral           | Servier                             |
| Chlorpropamide . . . . .     | P 607                       | Diabinèse            | Pfizer-Clin                         |
| Cyanamide calcique . . . . . | —                           | Temposil<br>U. S. A. | non commer-<br>cialisé en<br>France |
| Disulfirame . . . . .        | —                           | Espéral              | Sitsa                               |
| Glybuthiazol . . . . .       | 2259 RP                     | Glipasol             | Spécia                              |
| Mébubarbital . . . . .       | —                           | Nembutal             | Abbott                              |
| Métahéxamide . . . . .       | 1600 S                      | Isodiane             | Servier                             |
| m Isomère de carbutamide     | SB <sub>1</sub>             | Sucrida              | Norgan                              |
| Phenbutamide . . . . .       | AL 132                      | Diaperos             | Merieux                             |
| Sulfanilamide . . . . .      | —                           | Exoseptoplix         | Thérapiex                           |
| Tolbutamide . . . . .        | D 860                       | Dolipol              | Somédia                             |

Nous remercions les laboratoires pharmaceutiques qui ont bien  
voulu nous fournir tous ces produits.

## TABLE DES MATIÈRES

|                                                                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| AVANT-PROPOS . . . . .                                                                                                              | 1  |
| INTRODUCTION . . . . .                                                                                                              | 3  |
| ÉTUDE CLINIQUE . . . . .                                                                                                            | 5  |
| <i>Généralités</i> . . . . .                                                                                                        | 5  |
| <i>Technique d'étude et choix des observations</i> . . . . .                                                                        | 7  |
| <i>Description des observations</i> . . . . .                                                                                       | 8  |
| <i>Discussion des observations</i> . . . . .                                                                                        | 24 |
| <i>a) Le syndrome vasomoteur</i> . . . . .                                                                                          | 24 |
| <i>b) Évolution de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque</i> . . . . .                                                 | 25 |
| <i>c) Les signes associés</i> . . . . .                                                                                             | 25 |
| <i>d) Influence du diabète</i> . . . . .                                                                                            | 26 |
| <i>e) Modalités d'apparition</i> . . . . .                                                                                          | 27 |
| <i>f) Modifications apportées par la thérapeutique</i> . . . . .                                                                    | 29 |
| <i>g) Comparaison clinique avec les désordres vasomoteurs<br/>            provoqués par l'Antabuse</i> . . . . .                    | 29 |
| <i>Utilisation des sulfamides antidiabétiques comme traitement de<br/>    déconditionnement de l'alcoolique chronique</i> . . . . . | 30 |
| <i>a) Technique d'étude</i> . . . . .                                                                                               | 30 |
| <i>b) Résultats</i> . . . . .                                                                                                       | 30 |
| <i>Conclusion clinique.</i> . . . . .                                                                                               | 33 |
| TECHNIQUES EXPÉRIMENTALES . . . . .                                                                                                 | 35 |
| A — <i>Expériences globales sur le rat.</i> . . . . .                                                                               | 35 |
| <i>Principes généraux.</i> . . . . .                                                                                                | 35 |
| <i>a) Introduction.</i> . . . . .                                                                                                   | 35 |
| <i>b) Influence des facteurs génétiques et constitutionnels</i> . . . . .                                                           | 35 |
| <i>c) Les facteurs endocriniens</i> . . . . .                                                                                       | 36 |
| <i>d) L'alimentation et la consommation d'alcool</i> . . . . .                                                                      | 37 |
| <i>e) Psychologie du rat et consommation</i> . . . . .                                                                              | 38 |
| <i>f) Conclusions</i> . . . . .                                                                                                     | 38 |
| <i>Description de la technique.</i> . . . . .                                                                                       | 39 |
| <i>a) Choix des animaux</i> . . . . .                                                                                               | 39 |
| <i>b) Le matériel utilisé</i> . . . . .                                                                                             | 40 |
| <i>c) La mise en conditionnement.</i> . . . . .                                                                                     | 40 |
| <i>d) Le déconditionnement</i> . . . . .                                                                                            | 42 |
| 1. Les biberons . . . . .                                                                                                           | 44 |
| 2. La nourriture . . . . .                                                                                                          | 44 |
| 3. Les produits employés . . . . .                                                                                                  | 44 |
| 4. La mesure . . . . .                                                                                                              | 45 |

|                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Résultats</i> . . . . .                                                                                     | 45 |
| a) Contrôle de validité de l'épreuve à l'aide du disulfirame . . . . .                                         | 45 |
| b) Influence des principaux sulfamides hypoglycémiants sur la consommation d'alcool du rat . . . . .           | 45 |
| c) Influence de l'hypoglycémie . . . . .                                                                       | 46 |
| d) Conclusion . . . . .                                                                                        | 46 |
| <b>B — Étude des réactions pharmacodynamiques chez le lapin.</b> . . . .                                       | 55 |
| <i>Mesure des variations de respiration, de pression artérielle, de fréquence cardiaque.</i> . . . .           | 55 |
| a) Préparation de l'animal . . . . .                                                                           | 55 |
| b) Protocole d'expérience . . . . .                                                                            | 56 |
| c) Résultats . . . . .                                                                                         | 56 |
| 1. Lapins préparés au disulfirame. . . . .                                                                     | 56 |
| 2. Lapins non préparés par le disulfirame et subissant seulement l'anesthésie et l'injection d'alcool. . . . . | 57 |
| 3. Influence de l'anesthésique . . . . .                                                                       | 57 |
| 4. Lapins préparés à la chlorpropamide et à la phenbutamide . . . . .                                          | 58 |
| 5. Lapins préparés à la métahexamide . . . . .                                                                 | 58 |
| d) Conclusions . . . . .                                                                                       | 58 |
| <i>Utilisation de l'hémoréflexotométrie continue sur l'oreille du lapin</i> . . . . .                          | 59 |
| a) Principes généraux . . . . .                                                                                | 59 |
| b) Technique d'étude . . . . .                                                                                 | 60 |
| c) Résultats . . . . .                                                                                         | 60 |
| 1. Après préparation par disulfirame sans anesthésie . . . . .                                                 | 60 |
| 2. Influence de l'anesthésie. Animaux témoins . . . . .                                                        | 61 |
| 3. Après préparation par disulfirame et anesthésie complète . . . . .                                          | 61 |
| 4. Comparaison des résultats . . . . .                                                                         | 63 |
| 5. Après préparation avec chlorpropamide et avec phenbutamide . . . . .                                        | 63 |
| 6. Interprétation des résultats . . . . .                                                                      | 63 |
| <b>C — Conclusions</b> . . . . .                                                                               | 64 |
| <b>DISCUSSION</b> . . . . .                                                                                    | 65 |
| <b>INTRODUCTION</b> . . . . .                                                                                  | 65 |
| <i>Le métabolisme de l'alcool</i> . . . . .                                                                    | 66 |
| 1. Organes participant au métabolisme de l'alcool. . . . .                                                     | 66 |
| 2. Les étapes intermédiaires . . . . .                                                                         | 67 |
| 3. Particularités du métabolisme de l'alcool . . . . .                                                         | 69 |
| 4. Alcool et métabolisme hydrocarboné . . . . .                                                                | 70 |
| a) Influence des sucres sur le métabolisme de l'alcool . . . . .                                               | 70 |
| b) Influence de l'alcool éthylique sur le métabolisme du glucose. . . . .                                      | 71 |
| c) Conclusions. . . . .                                                                                        | 71 |
| 5. Modifications électrolytiques lors du métabolisme de l'alcool . . . . .                                     | 71 |
| 6. Influence de certains facteurs sur le taux de dégradation de l'alcool. . . . .                              | 72 |
| <i>Les diverses substances « antialcool ».</i> . . . .                                                         | 72 |
| 1. Généralités . . . . .                                                                                       | 72 |
| 2. Mécanisme d'action de l'Antabuse. . . . .                                                                   | 73 |
| 3. Mécanisme d'action des autres substances antialcool . . . . .                                               | 76 |

|                                                                                                                                                         |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Les sulfamides hypoglycémiants et le métabolisme de l'alcool</i> . . . .                                                                             | 76  |
| 1. Généralités . . . . .                                                                                                                                | 76  |
| 2. Hypothèses concernant l'influence des structures chimiques<br>des sulfamides hypoglycémiants sur la genèse des réactions<br>« antialcool » . . . . . | 78  |
| 3. Hypothèses sur le mécanisme d'action des sulfamides<br>hypoglycémiants . . . . .                                                                     | 82  |
| <i>a)</i> Influence de l'acétaldéhyde sanguin . . . . .                                                                                                 | 82  |
| <i>b)</i> Influence des éléments soufrés . . . . .                                                                                                      | 83  |
| <i>c)</i> Rôle antioxydant . . . . .                                                                                                                    | 85  |
| 4. Intervention d'un médiateur chimique physiologique . . .                                                                                             | 86  |
| <i>a)</i> L'histamine . . . . .                                                                                                                         | 86  |
| <i>b)</i> L'acétylcholine . . . . .                                                                                                                     | 87  |
| <i>c)</i> Les catécholamines . . . . .                                                                                                                  | 87  |
| <i>d)</i> La sérotonine . . . . .                                                                                                                       | 87  |
| CONCLUSION GÉNÉRALE . . . . .                                                                                                                           | 91  |
| BIBLIOGRAPHIE . . . . .                                                                                                                                 | 93  |
| TABLEAU DE CORRESPONDANCE DES DÉNOMINATIONS . . . . .                                                                                                   | 112 |



VU

*Nancy, le 11 juin 1963*

*Le Président de Thèse,*

Professeur KISSEL

VU et APPROUVÉ

*Nancy, le 11 juin 1963*

*Le Doyen,*

Professeur A. BEAU

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

*Nancy, le 12 juin 1963*

*Le Recteur de l'Académie,  
Président du Conseil de l'Université,*

P. IMBS



BERGER-LEVRAULT, NANCY, N° 779206-12-63





